



HAL
open science

Le nouveau dopage par les modulateurs métaboliques

Samantha Grunaud

► **To cite this version:**

Samantha Grunaud. Le nouveau dopage par les modulateurs métaboliques. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01896701

HAL Id: dumas-01896701

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01896701>

Submitted on 16 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 15 octobre 2018

PAR : Mme Samantha Grunaud

Né(e) le 04 / 05 / 1992 à Nice

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Le nouveau dopage par les modulateurs métaboliques

JURY :

Président : Frédérique Grimaldi

Maître de thèse : Carole Di Giorgio

Membre : Claire Bruschini

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385

Marseille cedex 05 - France Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité : Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

Mise à jour : 1/12/2015

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI
--	------------------------

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE
---------------------------------	-----------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS
-------------------	-----------------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahel BOUHLEL
-----------------	--

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

Mise à jour : 1/12/2015

" L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS."

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Merci à ma maîtresse de thèse, Carole Di Giorgio, de m'avoir permis de passer cette thèse malgré le fait que je lui ai tout envoyé d'un coup comme elle m'avait bien dit de ne pas le faire. Merci également pour ses cours sur le dopage qui m'ont bien servi dans ce sujet.

Merci à Frédérique Grimaldi de m'avoir fait l'honneur d'être présidente du jury pour cette soutenance.

Merci à Claire Bruschini de faire partie de mon jury et d'avoir été une excellente maîtresse de stage durant ma 6^{ème} année. J'ai beaucoup appris dans cette pharmacie et j'ai été incroyablement bien accueillie et encadrée. Merci donc aussi à Julien, Alexandra, Fabien et Mélanie.

Merci à mon conjoint Vincent de m'avoir supporté durant cette période de recherches et d'écriture ainsi que d'avoir relu intégralement cette centaine de pages malgré ma mauvaise foi. Merci d'avoir toujours été là pour moi durant ces dernières années.

Merci à mes parents de m'avoir permis d'effectuer ces longues études, je sais que sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui et je suis reconnaissante des efforts que vous avez fait pour moi. Merci aux autres membres de ma famille également de m'avoir supporté et soutenu : frère, sœurs, grand-père, oncles, tantes...

Merci à la pharmacie Marsan de m'avoir fait confiance dès le début, de m'avoir poussé, soutenu, attendu. On forme une super équipe où tout le monde s'entend et se fait confiance. J'ai de la chance d'être tombé sur vous et on va continuer à faire un bon bout de chemin ensemble.

Merci à mon second père, Giancarlo, de m'avoir poussé dans les moments compliqués. Sans lui, je n'aurais peut-être pas suivi cette voie. Même si on se voit moins aujourd'hui, il sait que ce que je pense de lui n'a pas changé depuis toutes ces années.

Merci à Sarouch qui me poursuit depuis le collège et qui m'a même suivi en pharmacie jusqu'à Marseille (ou c'est l'inverse on ne sait pas trop) pour tout ce qu'on a partagé et qu'on partagera (les thèses, les appartements ...)

Merci à mes amis de mon premier groupe de TP qui sont toujours là et qui ont grandement facilité mon arrivée et mon intégration (peut-être même un peu trop ?) à Marseille. La première année ici a été un régal grâce à cette grande famille. A Flora même si tu ne nous as pas attendu et que tu as avancé sans nous mais bon tu as choisi la voie la plus longue. A Corentin, mon frère, qui a toujours été là pour moi. A Matthieu avec qui j'ai formé un binôme infernal à partir de la 3^{ème} année surtout, grâce à qui j'ai rencontré beaucoup de monde et qui arrive à me suivre dans mes folies.

Merci à mes amis que j'ai rencontrés avant et pendant ces longues années d'études et avec qui l'histoire ne s'arrête pas avec cette thèse qui marque la fin de mes études. Je vous citerai bien tous en disant pourquoi je vous aime mais il y a des choses qu'il vaut mieux garder et surtout mes remerciements seront beaucoup trop longs après... (et aussi j'ai peur d'en oublier alors je vous laisse vous reconnaître). A très vite les amis.

Table des matières

1. Le dopage	26
1.1 Définition	26
1.2 Histoire du dopage	27
1.3 Début de l'anti-dopage	31
1.4 Pourquoi se dope-t-on ?	32
1.5 Risques du dopage	35
1.6 Le code mondial anti-dopage	37
1.6.1 Article 4.3	37
1.6.2 Article 4.5	38
1.6.3 Article 19	39
1.7 Organisation de la lutte contre le dopage	41
1.7.1 Agence Française de la Lutte contre le Dopage (AFLD)	41
1.7.2 Agence Mondiale Anti-dopage (AMA)	42
1.7.2.1 Anti Doping Administration and Management Systems (ADAMS)	43
1.7.2.2 Profil Biologique du Sportif (PBS)	43
1.8 Liste des interdictions	44
1.8.1 Substances interdites en permanence	44
1.8.2 Méthodes interdites	48
1.8.3 Substances interdites en compétition	49
1.8.4 Substances interdites dans certains sports	50
1.8.5 Les modulateurs métaboliques	51
1.9 Rapports 2017 de l'AMA et de l'AFLD	52
1.10 Rôle du pharmacien contre le dopage	58
1.11 Rappels	60
1.11.1 L'AMPK	60
1.11.2 Les PPARs	62
2. Meldonium	63
2.1 Présentation de la molécule	63
2.2 Utilisation courante	64
2.2.1 Cardioprotection	64
2.2.2 Prévention du diabète	65
2.2.3 Autres fonctions	66
2.3 Mécanismes d'action	66
2.3.1 La L-carnitine	67
2.3.2 Diminution du taux de L-carnitine	69
2.3.3 Rôle des acylcarnitines	72
2.3.4 Modulation du métabolisme	73
2.3.5 Biomarqueurs de l'effet du meldonium	75
2.3.6 Résumé de l'activité cardioprotectrice du meldonium	77
2.4 Mésusage et effets dopant	78

2.5 Effets indésirables.....	79
2.6 Détection de la molécule dans l'organisme	79
3. AICAR	85
3.1 Présentation de la molécule	85
3.2 Mécanismes d'action	86
3.2.1 Stimulation de l'absorption du glucose	87
3.2.2 Oxydation des acides gras	88
3.2.3 Diminution de l'apoptose	89
3.3 Méusage et effets dopant	90
3.4 Effets indésirables.....	91
3.5 Détection de la molécule dans l'organisme	92
4. GW1516	100
4.1 Présentation de la molécule	100
4.2 Mécanismes d'action	100
4.3 Méusage et effets dopant	101
4.4 Effets indésirables.....	101
4.5 Détection de la molécule dans l'organisme	102

Liste des figures

Figure 1 : Organigramme des acteurs de la lutte contre le dopage	41
Figure 2 : Substances identifiées dans les résultats d'analyses anormaux en 2017	52-53
Figure 3 : Les 9 sports les plus représentés en nombres de résultats d'analyses anormaux pour l'AFLD en 2017	54
Figure 4 : Répartition des violations analytiques constatées en 2017 pour les non-licenciés et les licenciés	55
Figure 5 : Répartition par sport et par classe des substances détectées par le département des analyses de l'AFLD en 2017	56
Figure 6 : Principaux médicaments à l'origine de demandes d'AUT par l'AFLD en 2017	57
Figure 7 : Capture d'écran d'un produit dopant indiqué par le site de l'AFLD	59
Figure 8 : Voies de signalisations de l'AMPK	61
Figure 9 : Structures chimiques du Meldonium, de GBB et de la Carnitine	63
Figure 10 : Rôle de la L-carnitine dans le transport des acides gras et le choix des voies métaboliques	67
Figure 11 : Redirection des acides gras par diminution du taux de L-carnitine	69
Figure 12 : Résumé de l'action du meldonium sur la diminution de L-carnitine	71
Figure 13 : Rôle des acylcarnitines dans la régulation du métabolisme glucidique	72
Figure 14 : Transport des acylcarnitines	73
Figure 15 : Cycle de Randle	74
Figure 16 : Effets du meldonium sur les concentrations en biomarqueurs	75
Figure 17 : Résumé de l'activité cardioprotectrice du meldonium	77
Figure 18 : Concentration de DBS dans le temps après administration de 500mg de meldonium	81
Figure 19 : Concentrations urinaires de meldonium dans le temps après administration de 500mg de meldonium	82
Figure 20 : Profil de concentration urinaire après administration multi-dose de meldonium (3 fois 500mg / jour pendant 6 jours)	83
Figure 21 : Structure chimique de AICAR	85
Figure 22 : Effets de la molécule AICAR	86
Figure 23 : Effets promus par les sites de revente de l'AICAR	91
Figure 24 : Spectres de masse des ions produits des molécules a) AICAR avec m/z = 259 et b) la molécule standardisée ISTD avec m/z = 264 mesurées par perfusion directe de 10 µg/mL de la solution de référence, au moyen d'une spectrométrie de masse haute résolution / haute précision avec un spectromètre de masse LTQ-Orbitrap.....	93

Figure 25 : Masses expérimentales, compositions élémentaires et erreurs calculées des molécules protonées après fragmentation induite par collision, mesurée par spectrométrie de masse haute résolution / haute précision	94
Figure 26 : Histogramme et courbe de densité pour une distribution normale de la quantification des valeurs d'AICAR dans 459 échantillons d'urine d'athlètes de haut niveau	95
Figure 27 : Résultats des évaluations statistiques pour déterminer les niveaux d'AICAR	96
Figure 28 : Identification qualitative de AICAR urinaire par l'abondance des zones de pic à partir du diagnostic des fragments des ions et du temps de rétention	97
Figure 29 : MR chromatogrammes de a) composé de référence et b) échantillon d'urine avec diagnostic des traces de fragments d'ions pour AICAR m/z 259 > 127 / 110, 242 / 82 et ISTD m/z > 127	98
Figure 30 : LC-MS de GW1516 et AICAR	102

Lexique des abréviations

ACS : AcylCoA Synthétase
ADAMS : Anti-Doping Administration and Management Systems
AICAR : 5-AminoImidazole-4-CarboxAmideRibonucléotide
AFLD : Agence Française de Lutte contre le Dopage
AG : Acide Gras
AMA : Agence Mondiale Anti-dopage
AMP : Adénosine MonoPhosphate
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
AMPK : Protéine Kinase activée par l'AMP
aPKC : Atypical Protéine Kinase C
ATP : Adénosine TriPhosphate
ARNm : Acide RiboNucléique messenger
AUT : Autorisation pour Usage à des fins Thérapeutiques
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CACT : AcylCarnitine Translocase
CDOS : Comité Départemental Olympique et Sportif
CG : Hormone Gonadotrophine Chorionique
CIO : Comité International Olympique
CIRAD : Conseillers InterRégionaux Anti-Dopage
CMAS : Confédération Mondiale des Activités Subaquatiques
CNOSF : Comité National Olympique et Sportif Français
CoA : Coenzyme A
COT : Carnitine-O-OctanoylTransférase
CPLD : Conseil de Prévention et Lutte contre le Dopage
CPT : Carnitine PalmytoylTransférase
CrAT : Carnitine AcétylTransférase
CROS : Comité Régional Olympique et Sportif
Da : Dalton
DBS : Dried Blood Spots : analyse de gouttes de sang séchées

DNP : DiNitroPhénol
ECN : Examen Classant National
EPO : Erythropoïétine
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinases, enzymes kinases
FC : Football Club
FIA : Fédération Internationale de l'Automobile
FIS : Fédération Internationale de Ski
FMOs : Flavin-containing Mono-Oxygénase
GATA : Facteurs de transcription
GBB = BBOX : γ -butyrobétaïne
GH : Hormone de croissance
GLUT : Transporteur de Glucose
GSK : GlaxoSmith and Kline
GW1516 : GW501516 : FW501, GW516, GSK516, Endurobol, Cardarine
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HIF : Agents activant du facteur Inductible par l'Hypoxie
HMG-CoA
HPLC-MS : Chromatographie en phase Liquide – Spectrométrie de Masse Haute Performance
HTA : HyperTension Artérielle
IC : In Competition : pendant une compétition
IGF : International Golf Federation : Fédération internationale de golf
INSEP : Institut National du Sport, de l'Expertise et de la Performance
IPSC : International Practical Shooting Confederation :
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine
ISSF : International Shooting Sport Federation : Fédération internationale des sports de tir
ISTD : Standard Interne
JO : Jeux Olympiques
LC-MS : Chromatographie en phase Liquide – Spectrométrie de Masse
LH : Hormone Lutéinisante
LIOS : Institut de Synthèse Organique
LOQ : Limit Of Quantification : Limite de Quantification

MEM : Membrane Externe Mitochondriale
MIM : Membrane Interne Mitochondriale
ML : MilliLitre
µg : MicroGramme
NG : NanoGramme
NGG : Néoglucogénèse
NHR : Nuclear Hormone Receptors : Récepteurs Nucléaire des Hormones
NO : Monoxyde d'azote
OCTN : Organic Cation / Carnitine Transporter
OOC : Out Of Competition : Hors compétition
PACES : Première Année Commune des Études de Santé
PBS : Profil Biologique du Sportif
PDH : Pyruvate Déshydrogénase
PI3K : Phosphatidylinositol-3-Kinase
PLD : PhosphoLipase D
PPAR : Récepteur Activé par les Proliférateurs des Peroxysomes
Ppm : Partie Par Million
PYK2 : Protéine Tyrosine Kinase 2 sensible au calcium
RBC : Red Blood Cell : globules rouges
SAA : Stéroïdes Androgéniques Anabolisants
SERCA : Sarcoplasmic Reticulum Ca-ATPase
SERM : Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes
SNC : Système Nerveux Central
SR9009 : Stenabolic
TGFB : Transforming Growth Factor β (facteur de croissance)
TMAO : Oxyde de TriMéthylAmine
UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture
URSS : Union des Républiques Socialistes Soviétiques
UV : UltraViolet
WA : World Archery federation : Fédération international de tir à l'arc
WCBS : World Confederation of Billards Sports : Confédération mondiale de billard sportif

WDF : World Darts Federation : Fédération mondiale de fléchettes

ZMP : Analogue non métabolisable de l'AMP

« La plus grande sottise de l'Homme, c'est d'échanger sa santé contre n'importe quel avantage. », Arthur Schopenhauer, philosophe allemand (1788-1860)

Introduction

De tous temps, l'Homme a cherché à repousser artificiellement les limites de son potentiel physique. Si à l'aube de l'humanité cela répondait à des impératifs biologiques de survie, tels que la résistance au froid, un meilleur rendement pour la pêche, la chasse, ou les travaux physiques, les choses ont ensuite rapidement évolué.

En effet, dès lors que la technologie - même par des inventions aussi basiques à nos yeux modernes que les vêtements et les outils - a permis à l'Homme de subvenir à ses besoins primaires dans un confort relatif, les substances améliorant les performances ont servi à tout autre chose.

S'il est vrai que ces produits ont pu être et restent utilisés pour améliorer la productivité des travaux physiques, nous nous intéresserons principalement à leur application dans le cadre des loisirs, et en particulier du sport.

Les civilisations antiques ont connu des ébauches de dopage, avec, à l'époque, des nourritures et boissons différentes en fonction du sport concerné. Cette pratique n'a jamais disparu, et l'avènement du sport professionnel à partir du XXème siècle, dans une société toujours en quête de performance, a contribué à son essor.

En effet, les performances sportives de nos jours dépassent à tel point celles du début du XXème siècle que toute comparaison en est ridicule. A titre d'exemple, les records les plus anciens, qui concernent quelques disciplines d'athlétisme chez les femmes, datent des années 80. Si cette apogée de la performance peut s'expliquer principalement par la technologie, qu'il s'agisse des équipements, de l'amélioration de l'entraînement ou encore des connaissances médicales - en restant dans le cadre légal - le fait est que certains sportifs et leurs entourages ont choisi de se tourner vers les méthodes de nos ancêtres, et d'avoir recours à des substances ou techniques diverses, parfois illégales dans le sport, pour dépasser leurs adversaires.

Après quelques rappels sur le dopage, nous nous intéresserons successivement à trois de ces substances : le Meldonium, l'AICAR, et le GW1516.

1. Le dopage

1.1 Définition ^{1,2}

Le dopage est le « fait d'administrer, d'inciter à l'usage, de faciliter l'utilisation, en vue d'une compétition sportive, de substances ou de procédés de nature à accroître artificiellement les capacités physiques d'une personne ou d'un animal ou à masquer leur emploi en vue d'un contrôle ». Il contrevient à l'éthique du sport et des sciences médicales.

D'après l'article L.232-9 du Code du sport, on définit les agissements prohibés de la manière suivante :

« Il est interdit, au cours des compétitions et manifestations sportives organisées ou autorisées par des fédérations sportives ou par une commission spécialisée instituée en application de l'article L.131-19, ou en vue d'y participer :

- D'utiliser des substances et procédés de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi de substances ou procédés ayant cette propriété,
- De recourir à ceux de ces substances ou procédés dont l'utilisation est soumise à des conditions restrictives lorsque ces conditions ne sont pas remplies. »

Les substances et méthodes interdites sont classées en trois catégories différentes :

- Substances et méthodes interdites en compétition
- Substances et méthodes interdites en et hors compétition
- Substances interdites dans certains sports.

D'après l'article L232-10 du Code du sport, il est interdit à toute personne « de prescrire, de céder ou d'offrir, de produire, de fabriquer, d'importer, d'exporter, de transporter, de détenir ou d'acquérir des substances ou des procédés dopants aux fins d'usage par un sportif ».

1.2 Histoire du dopage^{3,4}

Les premières notions de dopage remontent à l'Antiquité. A cette époque, au VIème siècle avant Jésus Christ, les athlètes grecs mangeaient la viande des animaux dont les capacités étaient semblables aux besoins de leur sport : les boxeurs et lanceurs cuisinaient du taureau pour avoir de la force, les sauteurs avalaient de la chèvre pour aller haut et loin, les lutteurs avalaient des porcs pour développer leur carrure. Les Grecs ainsi que les Romains consommaient de l'hydromel pour ses propriétés toniques dues aux feuilles de sauge. Il y a plus de 3000 ans, les indigènes connaissaient déjà les propriétés stimulantes de certaines plantes : les feuilles de coca en Amérique du sud, la noix de kola en Afrique, le ginseng en Chine, l'éphédrine et le ginseng en Asie, la caféine en Europe, et même de l'arsenic dans le Tyrol autrichien, pour lutter contre la fatigue disait-on. Le dopage clinique fut grandement importé dans le milieu du sportif à partir du XXème siècle. Leurs premiers utilisateurs étaient les militaires : les britanniques de la Royal Air Force ont utilisé 72 000 000 comprimés d'amphétamines pour éviter que les soldats ne dorment, pour leur procurer un sentiment de bien-être et de confiance sans pour autant altérer leur jugement ; les pilotes allemands également.

Depuis que la compétition existe, les êtres humains ont toujours cherché des moyens de surpasser leurs adversaires, tant par des méthodes et produits naturels qu'artificiels. Hippocrate préconisait de brûler des champignons séchés du côté gauche des athlètes pour développer leur vivacité. L'application de graisse d'ours chez les athlètes était courante tout comme la consommation de ce qui est connu aujourd'hui sous le nom de stéroïdes anabolisants par le biais de testicules d'ânes, de moutons ou encore de cochons. Ces derniers étaient également portés séchés sur le corps.

Durant les croisades, les Ottomans se donnaient du courage et de la force en consommant une poudre qui n'était autre chose que du hasjhasjim, le précurseur du haschisch moderne, d'où provient le mot français « assassin » grâce à ces guerriers.

Durant les guerres intertribales en Afrique, les combattants avalaient un mélange servant à augmenter la bravoure et contenant de l'opium, de l'alcool et de la cocaïne. Ce mélange est appelé DOP ; il a traversé l'océan pour atterrir aux États-Unis où il était utilisé lors des courses hippiques et dans les rues, ce qui causa un grand désordre social amenant à des lois « anti dopage » afin de ramener l'ordre.

En France, en 1863, le vin de Mariani était baptisé « le vin des athlètes et des pilotes », il était fabriqué à base de vin de Bordeaux et de feuilles de coca du Pérou. En 1879 existait une course cycliste où les coureurs roulaient pendant 6 jours d'affilés sans s'arrêter et où l'héroïne et la cocaïne coulaient à flots.

Dans les années 1900, les coureurs s'approvisionnaient tous les 5 km environ, en faisant des mélanges de strychnine, d'alcool, de cocaïne, de l'héroïne, de nitroglycérine, de caféine... Sur le Tour de France les amphétamines étaient très prisées par les coureurs, qui ne cachaient pas leur consommation, notamment les frères Pélissier ou encore l'italien Fausto Copi en 1949. Aussi, les coureurs s'arrêtaient dans les bars situés sur les cols du Tour afin de consommer de l'alcool pour ne plus sentir la douleur. Les animaux aussi étaient dopés, particulièrement dans les sports hippiques où on estime que 30 à 50% des chevaux étaient concernés.

En 1960, la digitaline était à la mode pour son effet bradycardisant mais cela n'a pas duré longtemps à cause des intoxications qu'elle provoquait.

En 1966, la suspicion de dopage aux hormones de croissances masculines oblige les sœurs Press, qui à l'époque gagnaient toutes les compétitions où elles se présentaient, à se retirer des Jeux Olympiques de Mexico 1968 à l'annonce d'un contrôle de féminité instauré lors de ceux-ci.

En 1980, le FC Wolverhampton, club de football anglais, utilise pour la première fois le « dopage hormonal ». Ce type de dopage se développe de plus en plus, surtout dans des disciplines comme l'haltérophilie en ex-Union soviétique où les athlètes impressionnaient leurs adversaires avec leur masse musculaire surdéveloppée. Les contrôles ont révélé des taux de testostérone urinaire hors normes.

Depuis l'instauration des contrôles anti-dopage, plusieurs sportifs renommés ont fait les frais de contrôles positifs, notamment :

- Ben Johnson, sprinter canadien, lors des JO de Séoul 1988, positif à la stanozolol, un dérivé de la testostérone, qui avait établi le record du monde lors de la finale du 100m.

- Diego Maradona, footballeur Argentin, en 1994, positif à l'éphédrine qui est un stimulant proche des amphétamines. Cette année marque d'ailleurs la saisie de 50 tonnes d'éphédrine au Mexique.

- L'affaire la plus célèbre se déroule en 1998, quelques jours avant le début du Tour de France : le soigneur de l'équipe Festina, la plus impressionnante du plateau cycliste, est arrêté lors d'un contrôle à la frontière franco-belge en possession de près de 500 doses de produits dopants dont de l'EPO, des amphétamines, des hormones de croissance et de la testostérone. Le directeur général de cette équipe avouera alors un dopage organisé ce qui fera tomber des coureurs célèbres dont Richard Virenque (« dopé à l'insu de son plein gré »), Christophe Moreau, Laurent Brochart.

- En 1999, le cycliste italien Marco Pantani est exclu du Tour d'Italie pour une hématoците trop élevée. Il décédera en 2004 d'une overdose de cocaïne.

- En 2001, une saisie est réalisée durant le Giro (le Tour d'Italie) qui fera tomber des grands noms du cyclisme comme Jan Ulrich, Marco Pantani, Christophe Brandt.

- En 2004, Marion Jones, athlète américaine ayant obtenu 5 médailles d'or aux JO de Sydney en 2000, reconnaît avoir eu recours à de l'EPO et des stéroïdes anabolisants. Un an plus tard, son mari Tim Montgomery, recordman du 100m, est également contrôlé positif.

- En 2007, Floyd Landis, coureur cycliste américain, voit sa victoire lors du Tour de France 2006 retirée pour un résultat positif à la testostérone (11 fois le taux normal). Il avouera plus tard s'être longuement dopé et entraînera dans sa chute son ancien coéquipier Lance Armstrong. La même année, le cycliste danois Michael Rasmussen est renvoyé de son équipe alors qu'il portait le maillot jaune de leader du Tour de France ; un échantillon positif à un dérivé de l'EPO fut révélé un mois plus tard. On peut également citer Martina Hingis, tennismen slovaque, qui mit fin à sa carrière à 27 ans après un échantillon positif à la cocaïne peu de temps après le tournoi du grand chelem de Wimbledon.

- En 2008, les cyclistes italiens Riccardo Ricco et Leonardo Piepoli, dont le premier était porteur du maillot blanc de meilleur jeune sur le Tour de France sont contrôlés positifs à l'EPO tout comme Bernard Kohl, porteur du maillot à pois de meilleur grimpeur.

- En 2013, le coureur cycliste américain septuple vainqueur du Tour de France, Lance Armstrong, avoue s'être dopé en utilisant de l'EPO, de la cortisone, de la testostérone, des hormones de croissance et des transfusions sanguines.

- En 2016, une affaire de dopage d'État visant la Russie éclate au grand jour. De ce fait, de nombreux athlètes russes se retirent des compétitions. Les russes se présentant aux JO sont sous bannière neutre. L'entrée sur la liste des produits dopants du Meldonium provoque la suspension de nombreux sportifs des pays de l'Est où ce produit était courant, notamment la tennismen russe Maria Sharapova

- En 2017, la tennismen italienne Sara Errani est contrôlée positive au létrozole, une hormone qui inhibe l'aromatase, et est suspendue même si sa défense indiquait son ingestion lors de la préparation d'un plat de pâtes par sa mère atteinte d'un cancer.

- En 2018, le nageur américain Ryan Lochte est suspendu pour avoir reçu une perfusion intraveineuse supérieure à 100mL en 12 heures. Le coureur cycliste Christopher Froome, est autorisé à courir malgré un contrôle positif au salbutamol lors de la Vuelta, le Tour d'Espagne, en 2017.

La fabrication de l'EPO coûte chaque année 4 milliards d'euros. De cette fabrication, 80% aboutit dans le milieu du sport, tout comme 84% des hormones de croissance. On estime le coût des produits dopants à 8 milliards d'euros.

1.3 Début de l'anti dopage^{3,4}

La mort du Danois Knut Jansen, lors de l'épreuve de cyclisme sur route des Jeux Olympiques de Rome en été 1960, due à une overdose d'amphétamines, provoque une prise de conscience et devient l'élément déclencheur du début d'une action antidopage en Europe. Dès 1963, le Comité International Olympique (CIO) instaure un contrôle antidopage et crée une commission d'experts avec les États Membres du Conseil de l'Europe, formant le Congrès Olympique de Madrid.

Un autre élément déclencheur fut le décès de Tom Simpson en 1967 pendant le Tour de France, lors de l'étape où se déroulait l'ascension du Mont Ventoux, avant laquelle il avait consommé des amphétamines. De ce fait, l'année 1968 marque l'instauration des premiers test antidopage aux Jeux Olympiques de Mexico, où l'on recherchait essentiellement la prise d'amphétamines. Des tests de féminité étaient aussi imposés aux femmes afin de rechercher la prise d'hormones masculines.

En France, la loi Mazeaud, entrée en vigueur en 1965, constitue la première loi anti-dopage, en considérant comme dopé « Quiconque aura en vue ou au cours d'une compétition sportive, utilisé sciemment l'une des substances déterminées par le règlement d'administration publique, qui sont destinées à accroître artificiellement et passagèrement ses possibilités physiques et sont susceptibles de nuire à sa santé ». Progressivement, les fédérations sportives sont associées à ce projet anti-dopage et des décrets viennent moderniser cette loi en 1967, notamment après le décès marquant du cycliste Tom Simpson. L'ascension médiatique et commerciale du sport conduit à une loi plus disciplinaire que pénale, qui est la Loi Bambuck, entrée en vigueur en 1989. En 1998, l'affaire Festina, dont le médecin Inspecteur de la Jeunesse et des Sports, le docteur Patrick Bacquaert est à l'origine de la découverte, a apeuré le monde politique et aboutit à la loi du 23 mars 1999 qui a permis :

- La création de Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage (CPLD) : autorité administrative indépendante chargée de veiller à l'efficacité de la lutte contre le dopage ;
- La création des antennes médicales de lutte contre le dopage : structures de soins et de prise en charge des sportifs ;

- Le renforcement des aspects répressifs de la lutte contre le dopage avec des peines aggravées pour les trafics et les faits commis à l'encontre des mineurs ;
- La création d'un réseau de prise en charge, avec mise en place d'un numéro vert gratuit et anonyme « Écoute dopage » ; le site www.ledopage.fr peut remplir ce rôle ;
- Une restructuration des mesures disciplinaires à l'encontre des sportifs ayant contrevenu au dispositif de la loi, avec une meilleure intégration des différentes fédérations dans la lutte anti-dopage et une harmonisation de cette lutte,
- Une coordination de la recherche en matière de médecine du sport et de lutte contre le dopage.

Depuis la dernière réforme de la Loi n°2012-348 du 12 mars 2012 - article 6 (V), il est interdit à tout sportif de détenir, sans raison médicale dûment justifiée, une ou des substances ou méthodes interdites figurant sur la liste mentionnée au dernier alinéa du présent article ; d'utiliser ou tenter d'utiliser une ou des substances ou méthodes interdites figurant sur la liste mentionnée au dernier alinéa du présent article. L'interdiction ne s'applique pas aux substances et méthodes pour lesquelles le sportif dispose d'une Autorisation pour Usage à des fins Thérapeutiques (AUT) ou s'il dispose d'une raison médicale dûment justifiée.

Aujourd'hui, la recherche du tricheur dans le milieu sportif est tellement virulente que cette lutte contre le dopage vient perturber les libertés du sportif. En effet, celui-ci est obligé de signifier à chaque instant sa localisation, des agents peuvent à tout moment entrer chez lui pour lui infliger un contrôle anti-dopage (prise de sang, analyse d'urine).

1.4 Pourquoi se dope-t-on ? ^{4, 5, 6, 7, 8}

Avec notre société de consommation de médicaments, ceux-ci sont détournés pour le dopage et utilisés à des doses massives, en cures trop prolongées, en associations incohérentes. Des méthodes de plus en plus sophistiquées sont mises au point pour ne pas induire des contrôles anti-dopage positifs tout en améliorant la performance. Le contrôle anti-dopage suit des normes strictes bien définies par les autorités compétentes.

De nos jours, avec l'accroissement des enjeux financiers, médiatiques et politiques, le sportif subit des pressions immenses, que ce soit au niveau amateur ou professionnel. On disait déjà qu'une victoire à Olympie était plus glorieuse pour la cité qu'une victoire sur un champ de bataille. Les Jeux Olympiques suspendaient les conflits et les plus belles récompenses s'offraient aux vainqueurs. Chez les amateurs, la sélectivité du milieu fait qu'il y a beaucoup d'appelés mais peu d'élus pour passer au niveau professionnel ; la pression et l'isolement ressentis dans les centres de formation peut pousser les futurs élus à se dopper. Or dans ce milieu, les calendriers sportifs sont surchargés avec de plus en plus de compétitions, les charges d'entraînements de plus en plus lourdes, l'obligation de performances de plus en plus pesante de la part du club, des sponsors, des supporters. Cela engendre un risque accru de blessure qu'il faut réussir à palier. Pour ce faire, les équipes sportives professionnelles emploient maintenant pratiquement toutes un staff médical et paramédical. Ces employés sont soumis aux mêmes pressions que les sportifs, ces derniers ayant « l'interdiction » de se blesser ou d'avoir des pertes de forme, l'indépendance du milieu médical n'est plus garantie et le respect des règles déontologiques est menacé. De ce fait, la tentation du dopage est grande, malgré le risque d'être condamné pour détournement d'usage de la médecine. En outre, le sportif a un besoin de reconnaissance médiatique afin d'avoir accès à des sponsors. De même, les spectateurs attendent de voir les athlètes accomplir des performances hors du commun afin de les faire rêver : assister à un record du monde ou à la victoire d'un outsider provoque un sentiment de joie voire de fierté chez nous ; il se dit même que le sport est l'opium du peuple. D'un autre côté, le spectateur souhaite aussi assister à des compétitions dites propres où le vainqueur est méritant et n'a pas triché, la révélation d'un tricheur provoque un effet de lynchage où le sportif passe de héros national ou international à un tricheur raté qui a voulu gâcher la fête, tout cela est contradictoire.

Cette pression constante se trouve également au quotidien que ce soit dans le travail, dans les études ou dans l'accumulation des tâches de la vie quotidienne. Ainsi, le dopage physique et mental s'est installé dans les vies normales afin d'accroître nos performances de tous les jours et notre bien-être. La moindre aide est la bienvenue, notamment grâce aux publicités omniprésentes que l'on retrouve à la télévision, à la radio, dans les journaux, dans les magazines, sur les affiches publicitaires dans la rue. De nos jours, les médicaments ne sont plus destinés à soigner ou guérir, mais sont des outils mélioratifs pour que les bien-portants se sentent encore mieux.

Par exemple, des personnes qui se sentaient comme des victimes en étant jeunes, à cause de leur tempérament discret et leur physique maigre ont ressenti un besoin d'obtenir un physique imposant afin de ne plus avoir peur à nouveau ou même pour impressionner les autres personnes. Pour cela, quoi de plus facile que d'utiliser des stéroïdes anabolisants permettant d'obtenir des muscles plus rapidement et facilement ?

Les personnes ayant subi un épisode dépressif majeur se sentent revivre et ne veulent plus abandonner leurs antidépresseurs type Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine (ISRS), qui leur donnent un coup de fouet et une euphorie qu'ils n'avaient plus connus depuis un long moment. Ces médicaments provoquent une dépendance physique et psychique mais permettent à des personnes de se sentir mieux.

Comme le disait Richard Nixon : « Nous avons créé une culture du médicament en Amérique. Nous avons produit un environnement dans lequel les gens espèrent trouver la satisfaction de leurs désirs, la santé et le bonheur dans une poignée de comprimés ou quelques grains de poudre ».

Il existe des facteurs de risque qui font qu'un individu peut être plus susceptible vis-à-vis de la dépendance : troubles psychiques durant l'enfance, faible contrôle parental, conflit, usage de substances par les parents, événements traumatisants, dépression, anxiété, influençabilité, attrait des nouveautés, adolescence difficile, délinquance, rejet, narcissisme, précocité des consommations nuisibles, pression de l'entourage, disponibilité des substances, absence de loi régulant l'usage. Cette addiction se caractérise par une envie irrépressible, impulsive et compulsive de consommer une substance même en ayant conscience de sa nocivité, avérée ou non. Elle peut aller jusqu'à la dépendance, c'est-à-dire une perte de liberté de s'abstenir de sa consommation, ce qui peut avoir des dommages sociaux et sanitaires.

On estime que 3 à 5% des enfants et adolescents sont dopés. Cette prévalence est plus importante chez les garçons que chez les filles et augmente avec le niveau du sport pratiqué. Ce dopage est principalement basé sur les stéroïdes anabolisants. 2% des élèves adolescents utilisent des anabolisants et des vitamines. Chez les adultes, les taux de dopage dans le sport est estimé entre 5 et 15%, il concerne surtout les hommes jeunes et les compétiteurs. Environ 14% des adultes utilisent le dopage, que ce soit pour le travail, pour les concours, pour les études, pour les entretiens d'embauches, plus particulièrement les cadres, les ingénieurs, les travailleurs de nuit. Lors du concours d'entrée commun pour les filières de pharmacie, médecine, kinésithérapeutes et sages-femmes (la PACES), on estime que ce taux est aux alentours de 30%, il atteint les 40% chez les étudiants en médecine préparant l'Examen Classant National (ECN) qui détermine leur spécialisation future. Ce dopage spécifique repose surtout sur la consommation d'amphétamines pour se booster, d'opiacés et de cannabis pour se détresser.

Il est très facile de s'approvisionner en produits dopants. La majorité des cas en France se fait par des détournements de l'usage de médicaments prescrits sur des ordonnances médicales, donc délivrées par des médecins. Une autre manière de se fournir est la vente par correspondance, donc par Internet, même si la traçabilité n'est alors pas établie. Des forums « spécialisés » orientent même sur les substances à utiliser et indiquent les posologies à adopter selon le résultat souhaité.

1.5 Risques du dopage^{4, 5, 6, 8}

Le dopage inclut des administrations de produits à des doses différentes de celles utilisées en thérapeutique (doses extrêmes, poly-consommation...) ou des molécules dont on n'a pas encore le recul nécessaire pour optimiser leur utilisation. De ce fait, les risques pour la santé ne sont pas précisément connus, ni même l'incidence de ces usages pendant et après la carrière des sportifs. Le détournement de l'usage d'un médicament courant pour une autre utilisation est dangereux pour la santé et provoque un risque de blessure à court ou moyen terme mais aussi un risque de maladies graves à moyen et long terme.

En 1993, l'âge moyen d'un Américain était de 71,8 ans alors que celui d'un footballeur américain était de 55 ans ; cette différence a été expliquée notamment par l'administration répétée de stéroïdes anabolisants chez ces sportifs. Cependant, une étude a montré que l'espérance de vie chez les cyclistes professionnels était supérieure de 5 ans par rapport à la moyenne. Le journal France Soir a réalisé en 2010 une étude sur les 48 morts suspectes dans le cyclisme professionnel depuis 1990. 39 de ces morts étaient dues à une crise cardiaque, le reste fut la cause de cancers, maladies rénales, overdoses ou rupture d'aorte. La moitié de ces décès s'est produite chez des moins de 30 ans. Le dopage n'a pas été significativement identifié comme la principale cause de ceci. Aucune étude n'a étudié la mortalité des sportifs dopés, peut-être par peur du résultat. En 2016, une étude de l'INSEP comparait la mortalité des sportifs ayant disputé les JO et ceux ayant couru le Tour de France à la population générale. Celle-ci a diminué de 50% chez les hommes, 46% chez les femmes et 41% chez les cyclistes. Aussi, les cancers étaient moins fréquents de 50% et les maladies cardio-vasculaires de 47%. Ces chiffres peuvent s'expliquer par le mode de vie sain, malgré les faits de dopage, qui guide les choix des sportifs qui mangent sainement, évitent de fumer pour la plupart, consomment peu d'alcool et pratiquent une activité physique même après leur retraite sportive.

Dans les années 1950, plusieurs intoxications à l'héroïne notamment ont été constatées, particulièrement dans le milieu de la boxe. Les effets secondaires des produits dopants, à l'époque en accès, étaient sous-estimés malgré les nombreux accidents dont certains ont été fatals aux athlètes.

Il semble normal pour la société de voir apparaître chez des jeunes personnes des tumeurs de la prostate, des testicules ou du foie alors que dans de nombreux cas ils sont secondaires à l'administration d'un produit dopant. On connaît les effets indésirables des stéroïdes ou amphétamines qui provoquent des arythmies cardiaques, un épuisement, un risque accru de dépression, une dépendance et des réactions neuropsychiques. Ceux de l'EPO sont également connus avec notamment un risque thromboembolique, c'est d'ailleurs pour ça qu'à ses débuts dans le milieu du cyclisme par exemple, les athlètes étaient obligés de pédaler même hors étape car en coupant l'effort cela augmentait considérablement ce risque qui peut être mortel avec un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire.

Le dopage peut également avoir des conséquences psychiques, notamment les substances ayant un fort potentiel addictogène (stupéfiants). L'addiction peut aussi ne pas être pharmacocinétique mais seulement psychologique avec l'athlète qui s'habitue à prendre sa substance et ne peut plus rien faire sans car il ressentirait alors une sensation de manque.

1.6 Le code mondial anti-dopage ⁵

Ce code permet une protection du sport contre le dopage afin de garantir à tous les sportifs une équité et une égalité dans leurs disciplines et ceci par l'efficacité, la coordination et l'harmonisation des programmes anti-dopage nationaux et internationaux. Il joue également un rôle pour promouvoir la santé du sportif, un rôle de prévention, de dissuasion et de détection du dopage.

1.6.1 Article 4.3

L'article 4.3 cite les critères d'inclusion des substances et méthodes dans la Liste des interdictions, l'Agence Mondiale Anti-dopage (AMA) étant l'organisation qui décidera finalement si la substance sera inscrite sur ladite Liste. Ces critères sont l'amélioration de la performance sportive, seule ou en association (ce qui sera explicité), un risque avéré pour la santé, un usage contraire à l'esprit sportif ou encore une substance permettant d'en masquer une autre préalablement interdite :

« • Une substance ou méthode sera susceptible d'être incluse dans la Liste des interdictions si l'AMA, à sa discrétion, détermine que la substance ou méthode remplit deux des trois critères suivants : - La preuve médicale ou scientifique, l'effet pharmacologique ou l'expérience démontrant que la substance ou la méthode, seule ou combinée à d'autres substances ou méthodes, a le potentiel d'améliorer ou améliore effectivement la performance sportive :

Ce passage prévoit la possibilité que des substances qui ne sont pas interdites lorsqu'elles sont utilisées seules, soient interdites si elles sont utilisées avec une autre substance. Une substance qui est ajoutée à la Liste des interdictions parce qu'elle est susceptible d'améliorer la performance uniquement lorsqu'elle est combinée à une autre substance doit être notée de cette façon et n'être interdite qu'en cas de preuve de la présence d'une combinaison des deux substances.

- La preuve médicale ou scientifique, l'effet pharmacologique ou l'expérience démontrant que l'usage de la substance ou de la méthode présente un risque avéré ou potentiel pour la santé du sportif ;

- La détermination par l'AMA que l'usage de la substance ou de la méthode est contraire à l'esprit sportif tel que décrit dans l'introduction du Code.

- Une substance ou méthode sera également incluse dans la Liste des interdictions si l'AMA détermine que, selon une preuve médicale ou scientifique, l'effet pharmacologique ou l'expérience, la substance ou la méthode est susceptible de masquer l'usage d'autres substances interdites ou méthodes interdites.

- La décision de l'AMA d'inclure des substances interdites et des méthodes interdites dans la Liste des interdictions, la classification des substances au sein de classes particulières et la classification de la substance comme étant interdite en tout temps ou uniquement en compétition sont finales et ne pourront pas faire l'objet d'un appel par un sportif ou toute autre personne qui voudrait invoquer que la substance ou la méthode n'est pas un agent masquant, n'a pas le potentiel d'améliorer la performance sportive, ne présente pas de risque pour la santé ou n'est pas contraire à l'esprit sportif ».

1.6.2 Article 4.5

L'article 4.5 établit la procédure par laquelle les substances pourront être inscrite sur la Liste des interdictions. En effet, avant cela, un programme de surveillance est établi par l'AMA qui publie chaque année une liste de substance inscrite sur la liste de surveillance afin d'établir des statistiques de leur prévalence dans chaque sport et chaque compétition. L'anonymat des athlètes est de mise.

« L'AMA, en consultation avec les signataires et les gouvernements, établira un programme de surveillance portant sur des substances ne figurant pas dans la Liste des interdictions, mais qu'elle souhaite néanmoins surveiller pour pouvoir déterminer la prévalence d'usage dans le sport. L'AMA publiera, avant tout contrôle, les substances qui feront l'objet d'une surveillance. La présence de ces substances ou les cas d'usage déclarés seront rapportés périodiquement à l'AMA par les laboratoires sous forme de données statistiques regroupées par sport et indiquant si les échantillons ont été prélevés en compétition ou hors compétition. Ces rapports ne contiendront pas d'informations complémentaires concernant des échantillons particuliers. L'AMA mettra à la disposition des fédérations internationales et des organisations nationales antidopage, au moins une fois par année, des données statistiques regroupées par sport au sujet de ces substances. L'AMA veillera à mettre en œuvre des mesures afin de veiller à ce que l'anonymat le plus strict des sportifs soit garanti dans ces rapports. L'usage déclaré ou la détection des substances surveillées ne pourra constituer une infraction aux règlements antidopage ».

1.6.3 Article 19

L'article 19 portant sur la recherche exige une promotion internationale de l'information et des recherches tant en matière médicale, physiologique et technique qu'en matière de sociologie, comportements, justice et éthique, ainsi que par des études sur des programmes d'entraînement conformes aux principes du Code et respectant l'intégrité des sportifs. La coordination implique une éthique permettant à ce que les recherches anti-dopage ne soient pas détournées à mauvais escient.

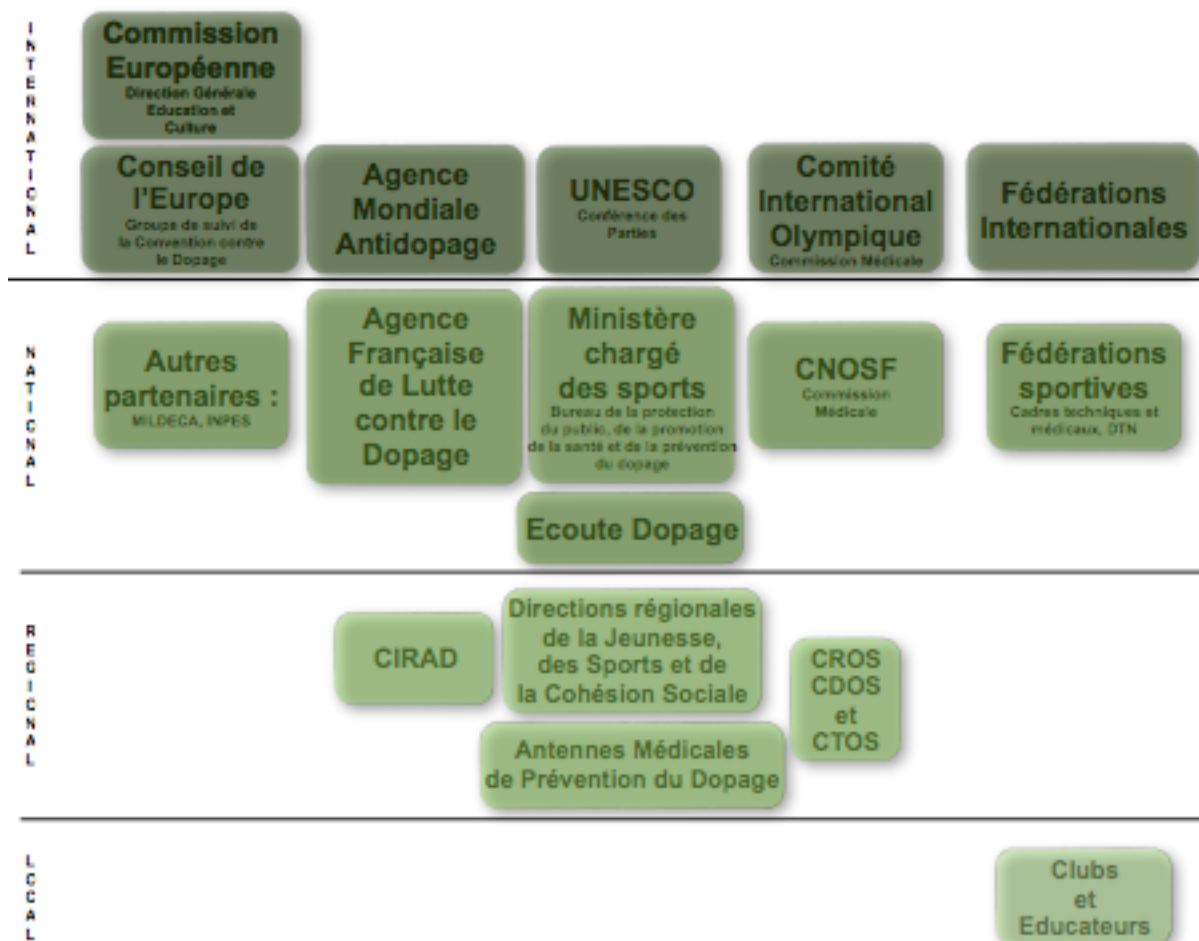
« • La recherche en matière d'antidopage contribue au développement et à la mise en œuvre de programmes efficaces de contrôle du dopage, mais aussi à l'information et à l'éducation concernant le sport sans dopage.

L'ensemble des signataires, en collaborant entre eux et avec les gouvernements, doit encourager et promouvoir cette recherche et prendre toutes les mesures raisonnables pour faire en sorte que les résultats de cette recherche servent à la promotion d'objectifs conformes aux principes du Code.

- La recherche pertinente en matière d'antidopage peut comprendre, par exemple, des études sociologiques, comportementales, juridiques et éthiques, en plus d'études médicales, physiologiques ou techniques. Il est important de mener des études portant sur la conception et l'évaluation de programmes scientifiques d'entraînement physiologique et psychologique conformes aux principes du Code et respectant l'intégrité des sujets humains, de même que des études portant sur l'utilisation de nouvelles substances ou méthodes issues des développements scientifiques.
- La coordination de la recherche en matière d'antidopage par l'intermédiaire de l'AMA est essentielle. Sous réserve des droits de propriété intellectuelle, des copies des résultats de la recherche en matière d'antidopage doivent être transmises à l'AMA et partagées, au besoin, avec les signataires, les sportifs et les autres partenaires pertinents.
- La recherche en matière d'antidopage devra être conduite conformément aux pratiques éthiques internationalement reconnues.
- La recherche en matière d'antidopage devrait éviter l'administration d'une substance interdite ou d'une méthode interdite à un sportif.
- Des précautions adéquates devraient être prises de sorte que les résultats de la recherche en matière d'antidopage ne puissent pas être détournés à des fins de dopage ou utilisés à mauvais escient ».

1.7 Organisation de la lutte contre le dopage ^{7,9,10}

Figure 1 : Organigramme des acteurs de la lutte contre le dopage :



1.7.1 Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD)

C'est une autorité publique créée en 2006, dotée de la personnalité morale et qui est indépendante. C'est la seule organisation nationale anti-dopage compétente pour la France.

Elle définit et met en œuvre les actions de lutte contre le dopage en coopérant avec le Comité International Olympique (CIO) ainsi qu'avec les fédérations sportives internationales.

Elle a pour missions de contrôler, d'analyser et de recourir à des compétences disciplinaires - ces 3 missions étant indépendantes les unes des autres - tout en pouvant s'appuyer sur les services du Ministère des sports.

Les fédérations, les sportifs, les administrations compétentes, tout comme les associations et sociétés sportives doivent communiquer à l'Agence toute information sur la préparation, l'organisation des compétitions et manifestations sportifs ainsi que sur les entraînements.

Cette Agence est composée d'un collège, renouvelé tous les 2 ans, de 9 membres nommés par décret :

- 3 membres des juridictions administratives et judiciaires : un président conseiller d'État nommé pour 6 ans (Dominique Laurent depuis 2017) ; un conseiller à la Cour de cassation (Martine Ract-Madoux) ; un avocat général à la Cour de cassation ;

- 3 personnalités compétentes dans les domaines de la pharmacologie, de la toxicologie ainsi que dans la médecine du sport (Hélène Bourguignon, Jean-Pierre Goullé, Patrice Queneau) ;

- 3 personnalités qualifiées dans le domaine du sport : une personne inscrite ou ayant été inscrite sur la liste des sportifs de haut niveau (Romain Girouille, archer) ; un membre du conseil d'administration du Comité national olympique et sportif français (Paul-André Tramier) ; une personnalité.

Le collège est financièrement autonome et peut recruter des agents contractuels de droit public et des salariés de droit privé.

1.7.2 Agence Mondiale Anti-dopage (AMA)

C'est une organisation internationale indépendante, fondation de droit privée à but non lucratif, créée en 1999 pour promouvoir, coordonner et superviser la lutte contre le dopage dans le sport. Elle définit et harmonise les bonnes pratiques pour le règlement, les programmes et les procédures anti-dopage. Elle a un rôle d'information et d'éducation mais aussi de recherche. Elle est financée à parts égales par le Mouvement sportif et les gouvernements. Elle comprend un Conseil de fondation (38 membres, représentants du Mouvement olympique et des gouvernements), un Comité exécutif (12 membres, également représentants du Mouvement olympique et des gouvernements) et de plusieurs comités consultatifs. La présidence est assurée bénévolement en alternant entre le Mouvement olympique et les gouvernements.

C'est une des autorités de contrôle responsable de la collecte et du transport des échantillons recueillis pendant ou hors compétition ainsi que de la gestion des résultats d'analyse. Cela est également le cas pour le Comité International Olympique, les fédérations internationales et les organisations nationales sportives et anti-dopage. C'est elle qui accrédite les laboratoires anti-dopage. Aussi, elle contrôle les procédures disciplinaires et le respect des sanctions qui ont été prises.

1.7.2.1 Anti-Doping Administration and Management Systems (ADAMS)

C'est un système d'administration et de gestion anti-dopage en ligne qui permet aux sportifs et aux organisations anti-dopage de partager des données liées aux contrôles anti-dopage : saisie, conservation, partage et transmission des données pour aider l'AMA et ses partenaires dans leur mission contre le dopage, en conformité avec la législation relative à la protection des données.

1.7.2.2 Profil Biologique du Sportif (PBS)¹¹

Ce passeport biologique de l'athlète, introduit au niveau international en 2014, permet de rassembler les résultats des contrôles antidopage d'un sportif donné. Les analyses ne cherchent pas directement de substance interdite mais plutôt les effets de leur utilisation via des variations anormales des paramètres biologiques. Le profil biologique comprend 3 sections :

- Le module hématologique comprenant une analyse des paramètres sanguins pour détecter les méthodes qui amélioreraient le transport de l'oxygène (transfusion, manipulation sanguine) y compris les stimulants de l'érythropoïèse
- Le module stéroïdien qui se base sur une analyse d'urine et permet de détecter les agents anabolisants
- Le module endocrinien, qui est en cours de développement, et recense les dosages hormonaux (facteurs de croissance) dans le sang.

Un cercle fermé de sportifs de très haut niveau est dans l'obligation de renseigner à la Fédération Internationale Sportive ou l'organisation anti-dopage qui les a inclus dans ce groupe, leur localisation tous les jours du trimestre à venir pour que les instances anti-dopage puissent réaliser des contrôles inopinés hors compétition car c'est un des moyens les plus dissuasifs pour empêcher le dopage durant les entraînements. Les sportifs sont responsables des informations sur leur localisation, ils peuvent actualiser ces données si elles sont modifiées au cours du trimestre. En 2011, un syndicat de sportifs avait demandé l'interdiction de cette localisation permanente qu'ils jugeaient trop contraignante et qui empiète sur leur vie privée. Cet appel a été rejeté par la Cour européenne des droits de l'homme.

1.8 Liste des interdictions ^{8, 12, 13, 14}

1.8.1 Substances interdites en permanence

- S0 : Substances non approuvées : Toute substance pharmacologique non incluse dans une section de la Liste ci-dessous et qui n'est pas actuellement approuvée pour une utilisation thérapeutique chez l'Homme par une autorité gouvernementale réglementaire de la Santé (médicaments en développement préclinique ou clinique ou médicaments discontinués, médicaments à façon, substances approuvées seulement pour usage vétérinaire) est interdite en permanence.

Cette classe est apparue en 2011 et représente une avancée car interdit les substances non encore approuvées ou celles dont le développement a été interrompu. Elle permet une anticipation des nouvelles substances potentiellement dopantes pour les athlètes souhaitant prendre des risques pour leur santé.

- S1 : Agents anabolisants

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA)

- a. SAA exogènes

- b. SAA endogènes par administration exogène

2. Autres agents anabolisants

Les anabolisants permettent un gain rapide de masse musculaire, une augmentation de la force, de la puissance et de la vitesse. Ils provoquent également une sensation de bien-être permettant de mieux résister aux charges d'entraînements qui vont alors pouvoir augmenter pour progresser plus rapidement.

Cependant, ils peuvent provoquer des lésions musculaires et tendineuses à cause de l'augmentation de la charge de travail, rendre son utilisateur agressif ou développer des troubles du comportement, des cancers du foie. Chez l'homme, cela peut entraîner une atrophie des testicules, des lésions de la prostate ou des impuissances. Chez la femme, une pilosité plus importante peut se développer et le cycle menstruel va être perturbé.

- S2 : Hormones peptidiques, facteurs de croissance, substances apparentées et mimétiques

Ces hormones sont des hormones endogènes, fabriquées naturellement par l'organisme et de ce fait sont difficilement détectables. On distingue 3 sous-classes :

1. Erythropoïétines (EPO) et agents affectant l'érythropoïèse

- a. Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine
- b. Agents activant du facteur inductible par l'hypoxie (HIF)
- c. Inhibiteurs de GATA
- d. Inhibiteurs du facteur transformateur de croissance β (TGFB)
- e. Agonistes du récepteur de réparation innée

L'EPO stimule la production et la maturation des globules rouges ce qui permet une meilleure oxygénation des muscles et augmente l'appétit de l'organisme à utiliser l'oxygène durant l'effort.

Cependant, elle entraîne une augmentation de la viscosité du sang ce qui peut causer une obstruction des vaisseaux et ainsi provoquer des arrêts cardiaques, des AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ou des embolies pulmonaires, pouvant être mortels.

2. Hormones peptidiques et modulateurs hormonaux
 - a. Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone lutéinisante (LH) et leurs facteurs de libération (sont interdites chez le sportif de sexe masculin)
 - b. Corticotrophines et leurs facteurs de libération
 - c. Hormone de croissance (GH), ses fragments et ses facteurs de libération
3. Facteurs de croissance et modulateurs de facteurs de croissance
4. Tout autre facteur de croissance ou modulateur de facteur de croissance influençant le muscle, le tendon ou le ligament, la synthèse / dégradation protéique, la vascularisation, l'utilisation de l'énergie, la capacité régénératrice ou le changement du type de fibre.

Les facteurs de croissance entraînent un développement de la masse musculaire ce qui permet d'augmenter sa force, sa vitesse, sa puissance et sa résistance à l'entraînement. Cependant, ils peuvent engendrer une croissance anormale des organes, une hypertrophie osseuse avec par exemple une déformation irréversible des os plats, une hypertension ou une insuffisance cardiaque. Ils peuvent déclencher un diabète ou encore la maladie de Creutzfeldt Jacob qui est une dégénérescence du Système Nerveux Central (SNC).

- S3 : Bêta-2-agonistes : tous les β_2 -agonistes sélectifs et non-sélectifs, y compris tous leurs isomères optiques sauf :
 - le salbutamol inhalé : maximum 1600 microgrammes par 24 heures répartis en doses individuelles, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures à partir de n'importe quelle prise,
 - le formotérol inhalé : dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures,
 - le salmétérol inhalé : dose maximale de 200 microgrammes par 24 heures,

Les β_2 -agonistes permettent une meilleure oxygénation grâce à leur action bronchodilatatrice. Ils peuvent aussi provoquer une stimulation cardiaque et, à des fortes doses, un effet anabolisant.

Cependant, ils peuvent altérer les muscles et les tendons, provoquer des troubles du comportements, un cancer du foie ou des pathologies cardiaques.

• **S4 : Modulateurs hormonaux et métaboliques :**

1. Inhibiteurs d'aromatase
2. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM)
3. Autres substances anti-oestrogéniques

Les anti-oestrogènes induisent une masculinisation en modifiant le profil hormonal. Cependant, ils peuvent engendrer des phlébites et des embolies pulmonaires.

4. Agents modificateurs de(s) fonction(s) de la myostatine

5. Modulateurs métaboliques

a. Activateurs de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), par exemple AICAR, SR9009 ; et agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des péroxysomes δ [PPAR δ], par exemple acide 2-(méthyl-4-((4-méthyl-2-(4-(trifluorométhyl)phényl)thiazol-5-yl)méthylthio)phénoxy)acétique (GW1516, GW501516)

- b. Insulines et mimétiques de l'insuline**

L'insuline permet une meilleure synthèse du glycogène musculaire, de lutter contre l'acidose lactique et ainsi favorise la récupération. Cependant, elle comporte un gros risque d'hypoglycémie.

c. Meldonium

- d. Trimétazidine**

Nous allons développer dans cette thèse les effets des modulateurs métaboliques qui redirigent le métabolisme énergétique pour accroître l'endurance.

- S5 : Diurétiques et agents masquant, sauf :
 - La drospirénone, la pamabrome, et l'administration ophtalmique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (dorzolamide, brinzolamide)
 - L'administration locale de la félypressine en anesthésie dentaire

Cette classe de substances interdites permet une meilleure excrétion des produits dopants pour ainsi éviter les contrôles antidopage positifs. Ils favorisent également la perte de poids ce qui est un avantage pour les sports où les catégories sont classées selon les poids.

Ils peuvent provoquer des déshydratations, des pathologies rénales, des troubles du rythme cardiaque et des hyperglycémies.

1.8.2 Méthodes interdites

- M1 : Manipulation de sang ou de composants sanguins
 1. L'administration ou réintroduction de n'importe quelle quantité de sang autologue, allogénique (homologue) ou hétérologue ou de globules rouges de toute origine dans le système circulatoire
 2. L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération de l'oxygène, en excluant la supplémentation en oxygène par inhalation
 3. Toute manipulation intravasculaire de sang ou composant(s) sanguin(s) par des méthodes physiques ou chimiques

Ce type de manipulation améliore artificiellement la consommation, le transport et la libération d'oxygène aux muscles. Cependant, il y a un risque infectieux.

- M2 : Manipulation chimique et physique
 1. La falsification, ou la tentative de falsification, dans le but d'altérer l'intégrité et la validité des échantillons recueillis lors du contrôle du dopage
 2. Les perfusions intraveineuses et/ou injections d'un total de plus de 100 mL par période de 12 heures, sauf celles reçues légitimement dans le cadre de traitements hospitaliers, de procédures chirurgicales ou lors d'exams diagnostiques cliniques

Ce type de manipulation modifie les paramètres sanguins ou urinaires pour les contrôles antidopage.

- M3 : Dopage génétique

1. L'utilisation de polymères d'acides nucléiques ou d'analogues d'acides nucléiques

2. L'utilisation d'agents d'édition génomique conçus pour modifier les séquences génomiques et/ou la régulation transcriptionnelle ou épigénétique de l'expression des gènes

3. L'utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées

Ce type de manipulation modifie les capacités d'un athlète par le transfert de cellules ou d'éléments génétiques. Les risques pour la santé sont inconnus.

1.8.3 Substances interdites en compétition

- S6 : Stimulants, sauf la clonidine et les dérivés de l'imidazole en application topique / ophtalmique

Les stimulants permettent d'accroître l'état de vigilance, la concentration et l'attention. Aussi, ils augmentent la confiance en soi et diminuent la sensation de fatigue.

Cependant, ils peuvent provoquer une hypertension artérielle, des troubles du rythme cardiaque, une accoutumance et une dépendance.

- S7 : Narcotiques

Les narcotiques permettent d'augmenter le seuil de la douleur. Cependant, ils peuvent provoquer une dépression respiratoire, une bradycardie, une dépendance physique et psychique. Ils diminuent les capacités de concentration et de coordination.

- S8 : Cannabinoïdes, sauf le cannabidiol

Ce sont des psychostimulants permettant de diminuer le stress, la douleur et d'augmenter les capacités de perception sensorielle. Les risques pour la santé sont des possibles troubles de la mémoire, des effets pulmonaires graves, une baisse de la vigilance et une dépendance.

- S9 : Glucocorticoïdes administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale

Par les voies d'administrations interdites, ils sont utilisés comme antidouleur et stimulants du SNC. Leur utilisation intensive entraîne des lésions musculaires, osseuses et tendineuses, une baisse des défenses immunitaires et une rétention d'eau avec risques d'œdèmes.

A noter qu'à partir de 2019, à la suite des confessions de nombreux sportifs, le tramadol ne sera plus autorisé en compétition.

1.8.4 Substances interdites dans certains sports

- P1 : Bêta-bloquants

1. En compétition dans l'automobile (FIA), le billard (WCBS), les fléchettes (WDF), le golf (IGF), le ski (FIS : saut à skis, saut freestyle / halfpipe, snowboard halfpipe / big air), les sports subaquatiques (CMAS : apnée dynamique, apnée en immersion libre, apnée en poids constant, apnée en poids variable, apnée Jump Blue, apnée statique, chasse sous-marine, tir sur cible)

2. En et hors compétition dans le tir (ISSF, IPC) et le tir à l'arc (WA)

Les β -bloquants diminuent le stress et les tremblements des extrémités. Ils peuvent aussi provoquer une bradycardie, une dépression et une impuissance sexuelle à doses répétées.

1.8.5 Les modulateurs métaboliques

Les modulateurs métaboliques qui nous intéressent sont des agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR) γ . Ces récepteurs se trouvent surtout dans les tissus adipeux, les muscles squelettiques et le foie. Les agonistes se fixent sur un récepteur pour activer une cascade de transduction dans la cellule concernée pour influencer les effets des hormones ou moduler des réactions enzymatiques.

Ils interviennent dans la transcription d'une cinquantaine de gènes, en particulier ceux qui gèrent la dépense énergétique (mitochondries, lipolyse...). Cela peut se faire par l'activation de la Protéine Kinase activée par l'AMP (AMPK) pour l'optimisation des ressources de glucose et de lipides afin d'améliorer les capacités d'endurance, mais nous verrons cela lorsque nous développerons la molécule AICAR.

1.9 Rapports 2017 de l'AMA et de l'AFLD ^{9, 15}

En 2017, 322 050 échantillons ont été analysés par l'AMA, ce qui représente une hausse de 7% par rapport à 2016 ; 11 511 échantillons ont été analysés par l'AFLD.

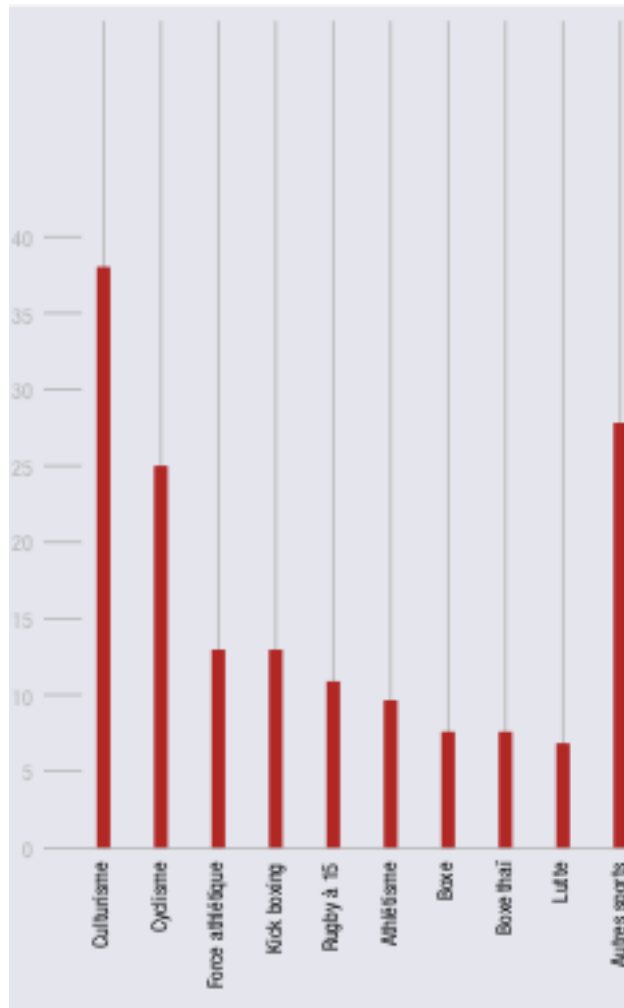
Figure 2 : Substances identifiées dans les résultats d'analyses anormaux en 2017 :

Substances	Occurrence AMA	% Total AMA	% Total AFLD
S1 Agents anabolisants Clenbutérol (22%) Stanozolol (20%) Nandrolone (14%) Origine exogène (11%)	1813	44	25,1
S5 Diurétiques et agents masquant Furosémide (35%) Hydrochlorothiazide (23%) Canrenone (13%)	614	15	17,4
S6 Stimulants Méthylphénidate (19%) Amphétamines (18%) Cocaïne (12%)	577	14	6,7
S4 Modulateurs hormonaux et métaboliques Meldonium (25%) Clomifene (20%) Tamoxifène (20%) Anastrozole (12%) GW1516 (10%)	321	8	6,7
S9 Glucocorticoïdes Prednisolone (31%) Prednisone (25%) Bétaméthasone (10%)	224	5	21
S8 Cannabinoïdes	154	4	13,8

Carboxy-THC (100%)			
S3 β 2-Agonistes Terbutaline (50%) Higenamine (37%) Salbutamol (8%)	157	4	4,6
S2 Hormones peptidiques, facteurs de croissance, substances apparentées et mimétiques EPO (48%) CERA (16%) hCG (12%)	130	3	1
S7 Narcotiques Morphine (70%) Oxycodone (10%)	73	2	3,6
M2 Manipulations physiques et chimiques	1	0,02	0
P1 Alcool	0	0	0
Total	4 076		

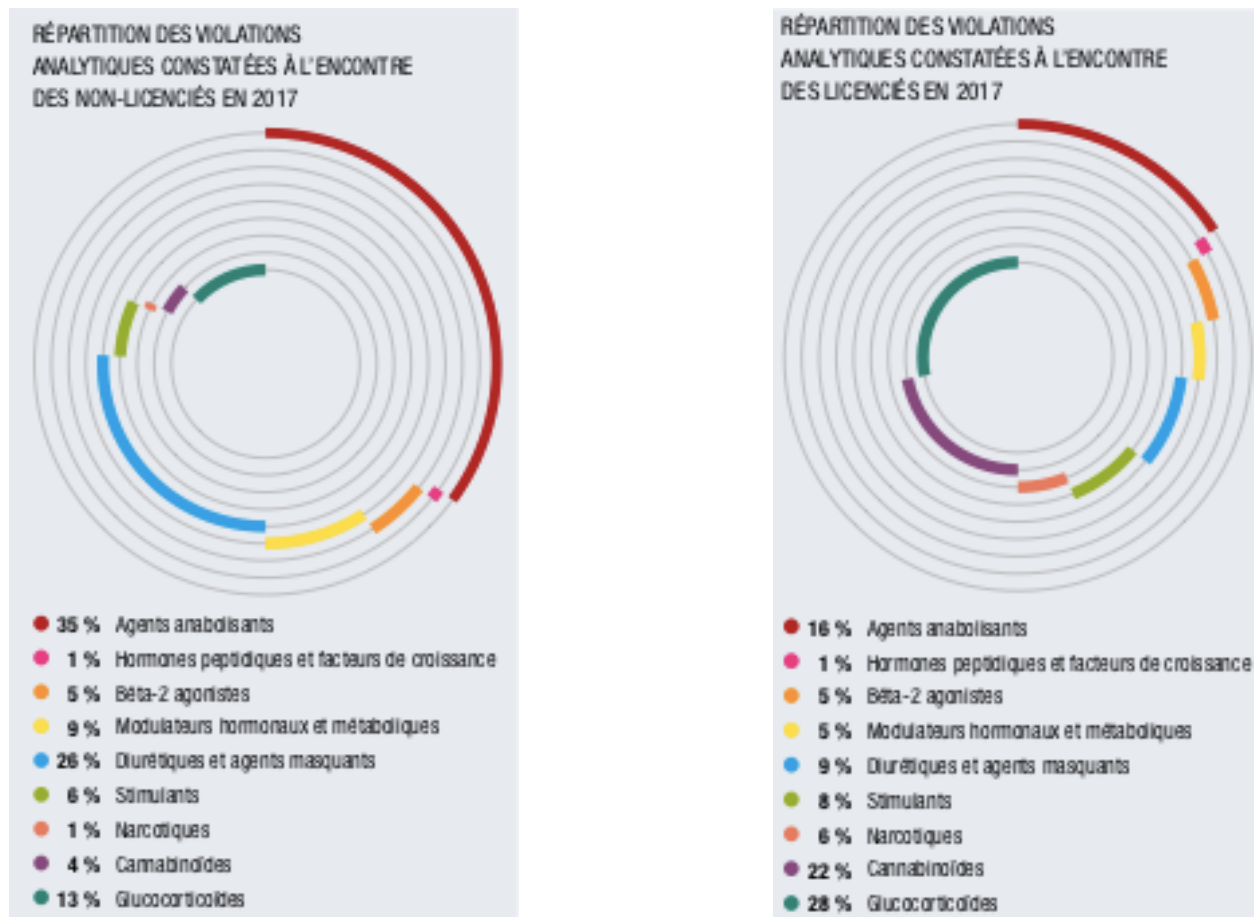
On voit que la classe de dopant la plus utilisée et contrôlée positivement est celle des agents anabolisants, suivie des diurétiques et agents masquant. Ensuite, la 3^{ème} classe la plus trouvée lors des contrôles anti-dopage positifs est différente selon s'il s'agit de l'AMA ou de l'AFLD : c'est celle des stimulants pour l'AMA mais celle des cannabinoïdes pour l'AFLD.

Figure 3 : Les 9 sports les plus représentés en nombres de résultats d'analyses anormaux par l'AFLD en 2017 :



L'AFLD a choisi de se concentrer sur le culturisme où de nombreux comportements à risques ont été observés. De ce fait, elle a réalisé des contrôles lors de compétitions non fédérales qui aboutissaient tout de même à des remises de prix. En tout, elle a réalisé 86 contrôles qui ont quasiment tous donné un résultat positif. L'AFLD a donc choisi de continuer à orienter ses contrôles vers cette discipline à risque où le dopage est considéré comme une coutume. Des contrôles anti-dopage pouvant être effectués directement dans les salles d'entraînement pourraient être une solution plausible, comme cela a été le cas en Belgique ou encore au Danemark.

Figure 4 : Répartition des violations analytiques constatées en 2017 pour les non-licenciés et les licenciés :



Chez les non licenciés, les contrôles s'étant concentrés sur le culturisme et le cross fit, la majorité des contrôles positifs concernaient les agents anabolisants plus ou moins associés à des diurétiques ou agents masquant ce qui est caractéristique de l'utilisation d'un protocole de dopage. Chez les licenciés, les glucocorticoïdes et les cannabinoïdes ont représenté plus de 50% des contrôles anormaux en compétitions, et ce malgré les nombreuses demandes d'AUT concernant les glucocorticoïdes comme nous allons le voir ci-après.

Figure 5 : Répartition par sport et par classe des substances détectées par le département des analyses de l'AFLD en 2017 :

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9
<i>Athlétisme</i>	4	2	2		3			2	7
<i>Cyclisme</i>	9	2			1	2	6	1	22
<i>Rugby</i>	2	1	2	1	1	2	1	2	1
<i>Football</i>			1		2			2	1
<i>Culturisme</i>	26		3	6	18	1			1
<i>Kick boxing</i>	2				2	1		4	1
<i>Boxe thaï</i>	1				2	1		5	
<i>Boxe</i>			1		3	1	2		4
<i>Powerlifting</i>	10		1	3	1	2			1
<i>Autres</i>	16	1	1	3	12	5	2	7	11
<i>Total</i>	70	6	11	13	45	15	11	23	49

La classe S1 des agents anabolisants est la plus utilisée, notamment pour les sports de force (culturisme, powerlifting). La classe S5 des diurétiques et agents masquant est également très utilisée dans les sports de force comme le culturisme et le cross fit où il est utilisé comme agent masquant des anabolisants. On note aussi l'utilisation de la classe S4 des modulateurs hormonaux et métaboliques dans ce milieu afin de gagner plus facilement du muscle.

La classe S9 des glucocorticoïdes est la plus utilisée dans le milieu du cyclisme. La seule voie autorisée en compétition est la voie locale, mais il existe des molécules utilisées en voie locale qui sont disponibles en injections ou comprimés, tout comme certains aérosols existent sous forme injectable. Les coureurs pourraient donc très bien indiquer utiliser une voie, mais en fait avoir recours à des micro-injections pour soigner la douleur des efforts à répétition, des allergies ou encore un asthme. La classe S7 des narcotiques est également présente dans le milieu du cyclisme afin de résister à l'accumulation des efforts qui va causer des douleurs chez les sportifs qui ont besoin de continuer leur compétition malgré cela, d'où son utilisation.

La classe S8 des cannabinoïdes est présente dans le milieu de la boxe, peut-être pour se relaxer avant un combat.

Figure 6 : Principaux médicaments à l'origine de demandes d'AUT par l'AFLD en 2017 :

	Demandes d'AUT	Accords %	Refus %	Incomplets %	Abandons %
Glucocorticoïdes	105 (36,8%)				
- Prednisolone	53 (18,6%)	11	15	17	57
- Prednisone	24 (8,4%)	63	13	8	17
- Hydrocortisone	12 (4,2%)	83	17	0	0
- Méthylprednisolone	8 (2,8%)	25	13	25	38
- Autres	8 (2,8%)	50	0	0	50
Insuline	45 (15,8%)	84	0	16	0
Méthylphénidate	22 (7,7%)	0	64	27	9
Testostérone	17 (6%)	76	6	18	0
Hydrochlorothiazide	12 (4,2%)	58	17	25	0
β-bloquants	9 (3,2%)	0	56	44	0
Somatropine	12 (4,2%)	50	25	17	8
Terbutaline	7 (2,5%)	0	14	71	14
Adrénaline	7 (2,5%)	0	0	0	100
Tamoxifène	5 (1,7%)	100	0	0	0
Autres substances	44 (15,4%)	42	26	18	13

On remarque que de nombreuses demande d'AUT, établie par le médecin ou le sportif sur le site de l'AFLD, sont acceptées. Excepté pour les β-bloquants et le méthylphénidate (psychostimulant), il y a peu de refus. Si la demande n'aboutit pas, c'est que le dossier est incomplet, c'est-à-dire que les demandeurs n'ont pas répondu à la demande d'information de l'AFLD. Les abandons représentent les dossiers clos après arrêt du traitement en l'absence de contrôle anti-dopage.

Comme dit précédemment, un quart des demandes concerne les glucocorticoïdes, classe de substance interdite la plus retrouvée dans les contrôles où l'on constate une infraction.

1.10 Rôle du pharmacien contre le dopage⁸

Le pharmacien d'officine, avant de délivrer un médicament qui peut provoquer un contrôle anti-dopage positif, doit prendre connaissance du statut de sportif de son patient. Il est la dernière barrière avant toute automédication ou délivrance d'ordonnance qui pourrait être préjudiciable pour le sportif. Pour ce faire, il se doit de mettre à jour régulièrement ses connaissances. Ceci est recensé dans le Code de déontologie du pharmacien :

(Article R. 4235-2 du Code de la Santé Publique) : « Le pharmacien étudie la prescription médicale afin d'en vérifier l'authenticité, la compatibilité de la dispensation des médicaments prescrits ou toute autre absence d'incompatibilité pour le patient ou autre prescription médicale ou consommation de médicaments ».

De plus, le pharmacien a un rôle de prévention et de dépistage, notamment du dopage. « Le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale, notamment en ce qui concerne la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage ». « Le pharmacien participe activement à toutes les campagnes de prévention et de dépistage ». Cela signifie qu'il doit informer les sportifs pour que ceux-ci sachent vers quels médicaments se tourner en automédication et qu'il peut refuser une délivrance de médicament s'il suspecte un usage détourné. Les principales classes thérapeutiques concernées en officine sont les anesthésiques locaux, les β_2 -agonistes (salbutamol demandé par les cyclistes amateurs), les β -bloquants, les corticoïdes en inhalation ou injection, les stimulants (éphédrine en hiver pour les rhumes), les diurétiques, certains compléments alimentaires contenant des substances illicites. Pour la prévention, le pharmacien se doit de rappeler pour les sportifs qui achèteraient des compléments alimentaires ou des substituts protéinés sur Internet que ceux-ci n'ont aucune certification et on ne peut pas être sûr de leur composition ce qui entraîne un risque de contrôle positif comme cela s'est déjà vu pour de célèbres sportifs.

En cas de traitement au long cours d'un produit inscrit sur la liste des substances dopantes, le sportif ou son médecin devra remplir une demande d'Autorisation d'Usage Thérapeutique (AUT) dont le formulaire est disponible en ligne sur le site de l'AFLD. Le produit ne devra pas être consommé avant l'autorisation.

En cas de doute sur une substance, le site de l'AFLD propose un outil de recherche pour vérifier si le produit ou certains compléments alimentaires contient une substance dopante :

Exemple avec de la pseudoéphédrine :

Figure 7 : Capture d'écran d'un produit dopant indiqué par le site de l'AFLD :

<https://medicaments.afld.fr/?search=actided>

ACTIFED RHUME JOUR & NUIT cp

Voie d'administration
orale

Principe actif
pseudoéphédrine
chlorhydrate /
triprolidine chlorhydrate
/ paracétamol

Classe
S6.b Stimulants spécifiés.

Statut
Médicament contenant une substance interdite en compétition.

Procédure d'autorisation
Demander une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

Informations complémentaires
La pseudoéphédrine est interdite dès lors que sa concentration urinaire dépasse 150 microgrammes par millilitre.

Spécifications particulières
Néant

1.11 Rappels

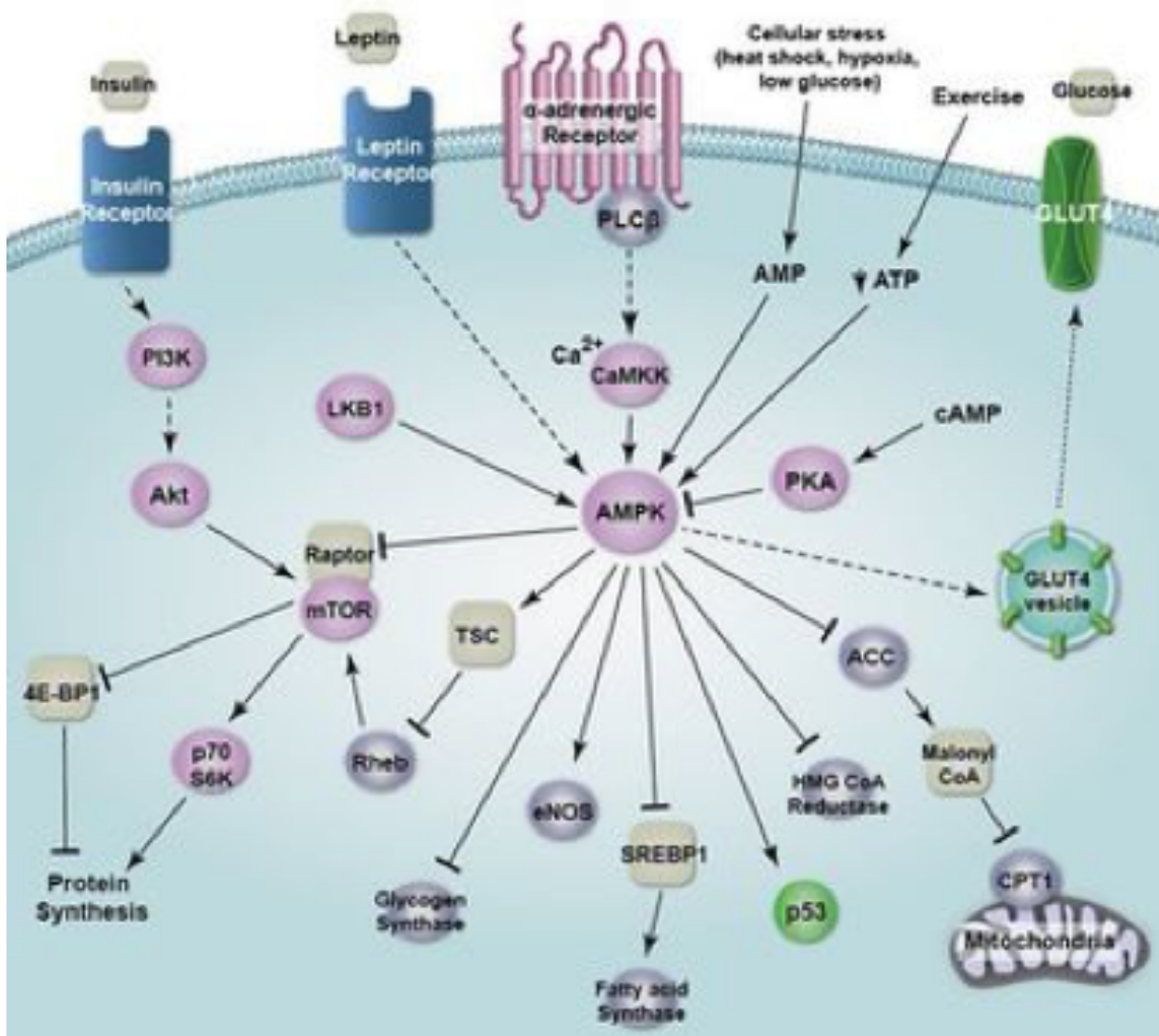
1.11.1 L'AMPK

L'AMPK est une protéine kinase qui sert de capteur pour le stress cellulaire (hypoglycémie, hypoxie, stress oxydatif) et de modulateur des métabolismes lipidique et glucidique. Une fois activée, elle active les voies cataboliques génératrices d'ATP, notamment la β -oxydation, et inhibe les voies consommatrices d'ATP telle que la néoglucogénèse (NGG).

Pour que AICAR fasse son effet sur l'AMPK, une phosphorylation par l'adénosine kinase est nécessaire. Cela forme alors un ZMP, analogue non métabolisable de l'AMP, qui peut activer directement l'AMPK. Les traitements à AICAR augmentent les niveaux d'AMP de 2 à 3,5 fois la normale après 24h mais réduisent ceux d'ATP de 44 à 50%. Le niveau de ZMP restant le plus élevé.

L'activation de l'AMPK augmente la β -oxydation mitochondriale en inhibant l'acétylCoA carboxylase qui diminue l'inhibition de l'enzyme CPT1 par le manoyl-CoA. Un changement s'opère lors de la transcription pour augmenter la production d'ATP via la glycolyse et la β -oxydation.

Figure 8 : Voies de signalisations de l'AMPK :



Une inhibition de l'AMPK va avoir des répercussions sur la synthèse des protéines, sur la synthèse de glycogène, sur la synthèse du cholestérol via l'HMG-CoA réductase.

1.11.2 Les PPARs

Les PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) sont un groupe de protéines impliquées dans les métabolismes glucidique et lipidique. Ils appartiennent à un groupe de récepteurs agissant sur les NHR (Nuclear Hormone Receptors) incluant les hormones thyroïdiennes, hormones stéroïdes et vitamine D. Il en existe 3 types différents : α , γ , δ .

PPAR δ est actif au niveau génétique et affecte le métabolisme musculaire. En laboratoire, son activation semble favoriser les performances d'endurance chez les souris.

Les agonistes PPARs sont une classe spécifique de substances interdites par l'AMA depuis 2009. Avant cela, ils se trouvaient dans la classe dite de « dopage génétique ».

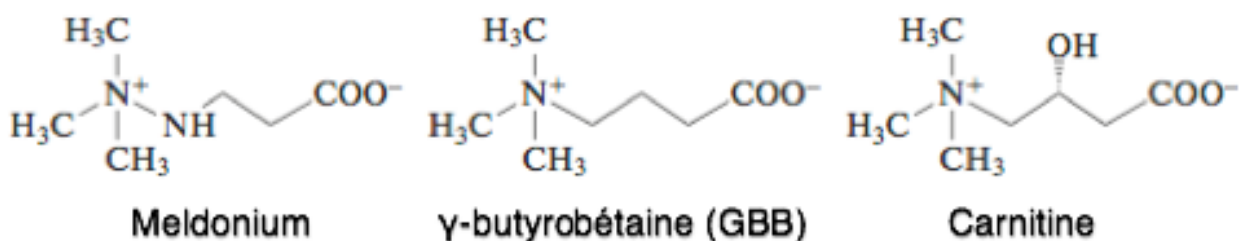
2. Meldonium

2.1 Présentation de la molécule ^{16, 17, 18, 19, 20, 21}

Cette molécule a été découverte aux temps de l'URSS, en 1970, par Ivars Kalvins qui travaillait à l'Institut de Synthèse Organique (LIOS). En Russie, ce médicament est connu sous le nom de Mildronate. Sa vente n'est autorisée que dans les pays d'Europe de l'Est et n'a jamais dépassé les frontières de l'ex Union Soviétique. Cependant, ses ventes ont été multipliées par 100 depuis que de nombreux athlètes connus ont été suspendus pour en avoir consommé. Parmi eux, la plus connue est la tennismen russe Maria Sharapova. Furent aussi épinglés la Suédoise championne du monde du 1500m Abeba Aregawi, le vainqueur éthiopien du marathon de Tokyo 2015 Endeshaw Negesse, la championne olympique de patinage artistique russe Ekaterina Bobrova, les biathlètes ukrainiens Olga Abramova et Artem Tychtchenko, la star du volley russe Alexander Markin, le champion russe de short track Semen Yelistratov. Toute l'équipe russe de hockey sur glace devant initialement participer aux derniers JO a été remplacé par des joueurs de plus bas niveau car le meldonium était systématiquement donné à l'équipe. En mars 2016, 3 mois seulement après son introduction sur la Liste des substances interdites, 99 athlètes, principalement d'origine des pays de l'Est, avaient été contrôlés positifs. Les sportifs concernés pratiquent aussi bien des sports de force que des sports d'endurance.

C'est une triméthylhydrazine qui ressemble à la carnitine et son précurseur γ -butyrobétaine (GBB) :

Figure 9 : Structures chimiques du Meldonium, de GBB et de la Carnitine :



Pour évaluer son impact dans le monde du sport lorsqu'il était encore sur la liste des substances sous surveillance par l'AMA, une enquête a été réalisée durant les Jeux Européens de Bakou en 2015. Il en est ressorti que 490 athlètes, soit 8% des athlètes présents lors de ces Jeux, auraient utilisé du meldonium, 15 disciplines sportives différentes étaient concernées. 75% des cas positifs prenaient du meldonium pendant la compétition, 25% en consommaient hors compétition.

Cette prévalence ainsi que les doses administrées (des concentrations sanguines de 273 µg/mL ont été retrouvées) ont tiré sur la sonnette d'alarme de l'AMA qui a alors décidé de placer cette substance sur la Liste des produits dopants à partir du 1^{er} janvier 2016. Elle a alors été mise dans le groupe des modulateurs hormonaux et métaboliques qui est interdit en permanence dans le sport, que ce soit pendant ou hors compétition.

Son objectif est de sauver les tissus nobles de l'organisme en cas d'hypoxie, notamment les neurones et les cellules musculaires cardiaques. Ceci est essentiellement le cas lors de pathologies chroniques ou aiguës d'insuffisance respiratoire ou cardiaque. Le meldonium doit également protéger le corps contre les micro-angiopathies diabétiques.

2.2 Utilisation courante

2.2.1 Cardioprotection ^{16, 17, 18, 22, 23}

Il est prescrit dans les pays de l'Est en tant que cardioprotecteur, basé sur la diminution de L-carnitine comme nous le verrons par la suite. Le meldonium préserve la production d'ATP en optimisant le métabolisme énergétique durant une hypoxie. Cela permet de diminuer la taille de l'infarctus après 10 jours grâce à une diminution de la zone nécrotique qui permet de se rétablir plus facilement. Il augmente l'activité de l'Hexokinase type 1 et du réticulum sarcoplasmique Ca-ATPase. La recapture du calcium est alors favorisée ce qui réduit les dommages tissulaires causées par l'ischémie.

Les recommandations officielles parlent de « protecteur des tissus dans les situations d'hypoxie et d'acidose métabolique ».

La diminution du transport des acides gras protège la membrane interne mitochondriale (MIM) dans le cœur. Il empêche également l'accumulation d'acyl-coenzyme A (acylCoA), métabolite de l'activation des acide gras, qui est nocive dans un organe comme le cœur car cela provoque une apoptose et une inflammation.

L'administration concomitante de meldonium et L-carnitine atténuerait le développement de l'hypertension artérielle (HTA) induite par une dysfonction endothéliale car améliorerait la contractilité du myocarde.

C'est la première molécule non antibiotique à prévenir et/ou diminuer une augmentation de TMAO (N-Oxyde de TriMéthylAmine) qui est un métabolite du microbiote intestinal impliquant la choline et la L-carnitine. Son augmentation corrélée à celle de la L-carnitine est un signe de risque de maladies cardiovasculaires. Le meldonium permet également son élimination urinaire.

2.2.2 Prévention du diabète ^{16,18}

Les diabétiques ont pour particularité d'avoir des concentrations de longues chaînes d'acylcarnitine élevées. Ce phénomène s'explique par une diminution du métabolisme du pyruvate dans la mitochondrie ainsi qu'une diminution de l'absorption du glucose induite par la signalisation de l'insuline via le récepteur. C'est pourquoi l'accumulation d'acylcarnitine est une cible de choix pour le traitement de la résistance à l'insuline dans le cadre d'un diabète de type 2 et donc les pays de l'Est utilise le meldonium en tant qu'antidiabétique. Nous détaillerons ceci dans la prochaine partie parlant des mécanismes d'action.

Le meldonium est utilisé en prévention du développement d'un diabète car il module l'expression génique du métabolisme glucidique avec une diminution du taux de glucose sanguin, sans augmentation du taux d'insuline. Dans le diabète de type 1, il améliorerait la tolérance au glucose, atténuerait son augmentation ainsi que celle de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et préviendrait le développement de neuropathies diabétiques.

Combiné à la metformine, il prévient un gain de poids et réduit le risque d'acidose lactique induits par la metformine.

2.2.3 Autres fonctions ^{16, 18, 19, 23}

Une amélioration de la fonction pulmonaire est évoquée dans les études et il se trouve que les recommandations de prescription parlent de son usage lors d'une insuffisance respiratoire. Son activation des NO-synthases neuronales et endothéliales lui permettent d'agir sur le système nerveux central (SNC) et sur le réseau artériel. C'est un motif de prescription pour les médecins dans les cas de fatigue mentale et / ou psychologique car il améliore la circulation cérébrale. Cela est d'autant plus utile lors de troubles cérébrovasculaires ischémiques où le meldonium redistribue le sang vers le foyer ischémique.

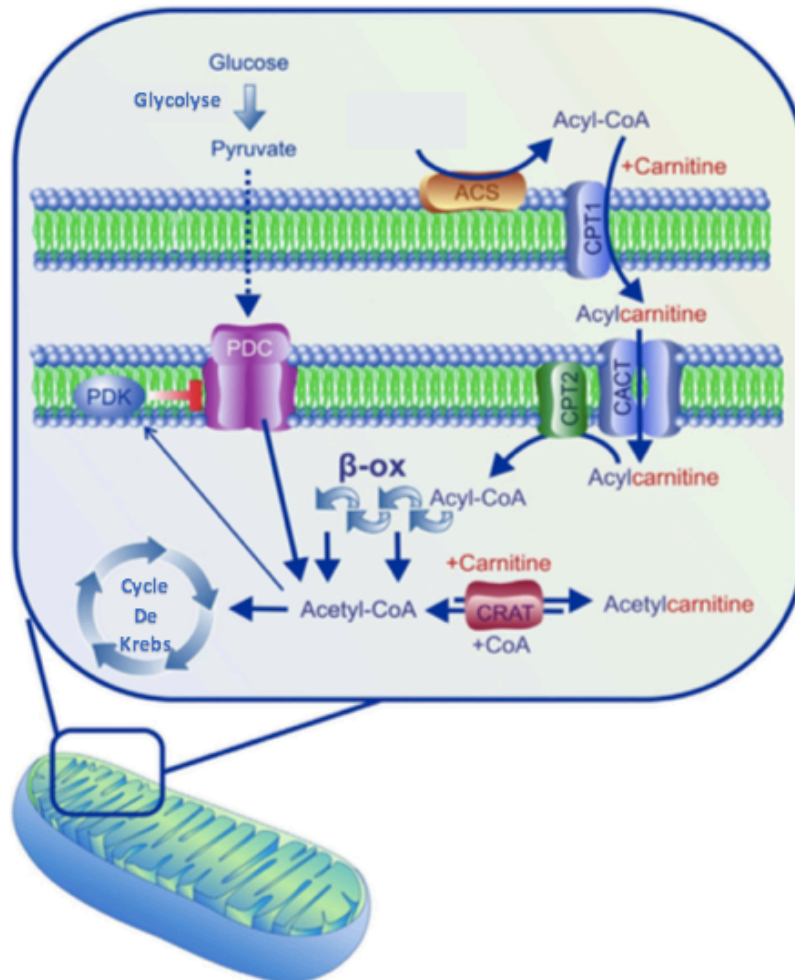
Il est aussi prescrit lors des sevrages alcooliques car il atténuerait les troubles fonctionnels du système nerveux central.

2.3 Mécanismes d'action ¹⁶

L'effet cardioprotecteur du meldonium dépend de sa capacité à diminuer le taux de L-carnitine dans les tissus et le plasma. Pour se faire, il existe plusieurs mécanismes que nous allons décrire ci-après. Mais d'abord, intéressons-nous au rôle de la L-carnitine dans le métabolisme.

2.3.1 La L-carnitine ^{16, 22}

Figure 10 : Rôle de la L-carnitine dans le transport des acides gras et le choix des voies métaboliques.



Les acides gras sont activés en l'acyl-coenzyme A (acylCoA) correspondant via l'enzyme AcylCoA Synthétase (ACS). Cet acylCoA est transporté entre la Membrane Interne Mitochondriale (MIM) et la Membrane Externe Mitochondriale (MEM) à l'aide de la L-carnitine qui le convertit en acylcarnitine à l'aide de l'enzyme Carnitine PalmitoylTransférase 1 (CPT1). Ce produit peut alors passer la MIM à l'aide de l'enzyme Carnitine AcylCarnitine Translocase (CACT) pour ensuite être re-transformé en acylCoA par l'enzyme CPT2 située sur la MIM. Ensuite va alors pouvoir se dérouler la β -oxydation mitochondriale qui aboutit à la production d'un acétylCoA.

Parallèlement, le produit de la glycolyse, le pyruvate, est décarboxylé directement dans la mitochondrie en acétylCoA également, et ce via la Pyruvate DésHydrogénase (PDH) située sur la MIM. Le ratio acétylCoA / Coenzyme A libre est à l'origine de l'inhibition de cette PDH.

Cet acétylCoA formé par les métabolismes lipidique et glucidique peut alors entrer dans le cycle de Krebs pour être converti en acétylcarnitine par la carnitine acétyltransférase (CrAT).

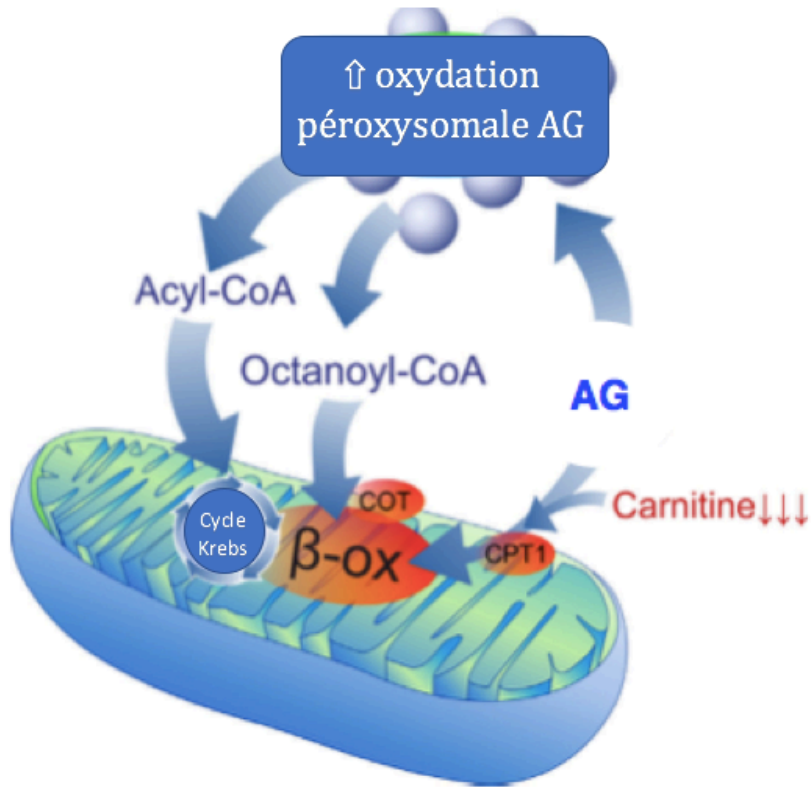
La carnitine participe donc à l'entrée des acides gras dans la mitochondrie pour participer à la β -oxydation et donc fournir de l'énergie à la cellule. Rappelons que la β -oxydation consomme plus d'oxygène que la glycolyse.

La carnitine provient essentiellement de l'alimentation. Elle a une très forte affinité pour le transporteur OCTN2 (Organic Cation / Carnitine Transporter Type 2) ce qui joue un rôle clé dans l'homéostasie car il est fortement exprimé dans le cœur, les muscles et les reins.

La diminution de la L-carnitine va donc avoir de multiples répercussions comme nous allons le voir ci-après.

2.3.2 Diminution du taux de L-carnitine ^{16, 17, 18}

Figure 11 : Redirection des acides gras par diminution du taux de L-carnitine :



COT : carnitine-O-octanoyltransférase

AG : Acides gras

K : Cycle de Krebs

La diminution de L-carnitine à la suite d'un traitement par meldonium provoque une redirection du métabolisme des longues chaînes d'acides gras vers le péroxysome. Le transport de la carnitine par CPT1 est diminué par manque de substrat ce qui active cette voie métabolique.

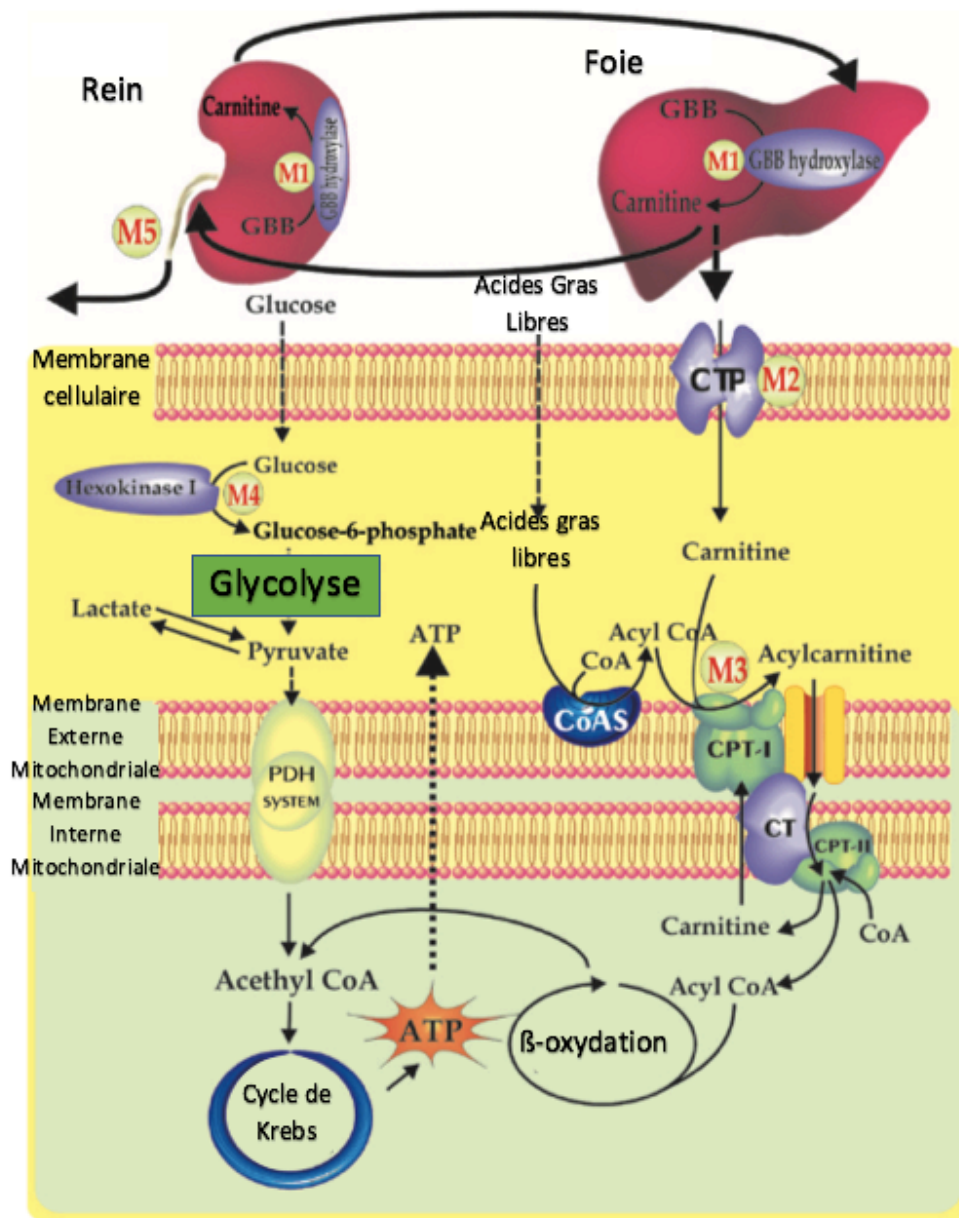
Aussi, la β -oxydation mitochondriale est, elle, stimulée. La mitochondrie est ainsi protégée contre la surcharge des métabolites des acides gras.

Le meldonium inhibe principalement la biosynthèse de la γ -butyrobétaïne hydroxylase (BBOX ou GBB) qui est une enzyme utilisée dans la dernière étape de la biosynthèse endogène de la L-carnitine. Cette enzyme est présente principalement dans les reins, le foie et le cerveau. Cette inhibition est compétitive : le meldonium est lui-même métabolisé par cette enzyme en semi-aldéhyde d'acide malonique. De ce fait, cela limite son imprégnation dans les tissus et réoriente alors le métabolisme cardiaque vers l'utilisation de glucose. La concentration en carnitine étant 20 à 50 fois plus importante dans les tissus que dans le plasma, l'inhibition de son transport à travers la membrane plasmique permet de contrôler sa concentration intracellulaire.

Aussi, cette molécule inhibe de façon compétitive également le transport de cette L-carnitine via la protéine OCTN2 qui se trouve dans le rein. Cela limite sa réabsorption et favorise son élimination urinaire.

Du fait de la diminution de concentration de la L-carnitine, les taux d'ARNm et de protéines d'expression CPT1 augmentent pour tenter de capter le plus de L-carnitine possible, mais il n'y a aucun impact sur la sensibilité. D'ailleurs, le suivi de la diminution du taux de L-carnitine est un marqueur biochimique de l'activité du meldonium : en 2 semaines avec une administration de 100 mg/kg, cette concentration plasmatique diminue de 60% ce qui est assez significatif pour que le meldonium ait déjà un effet après ce laps de temps. Cette décroissance est dose-dépendante. Le seuil maximal est atteint après 4 semaines de traitement.

Figure 12 : Résumé de l'action du meldonium sur la diminution de L-carnitine :



En M1, le meldonium inhibe l'enzyme GBB hydroxylase qui synthétise la carnitine.

En M2, c'est le transport de la carnitine à travers la membrane cellulaire qui est inhibé pour limiter son utilisation lors de l'activation des acides gras préalable à la β -oxydation.

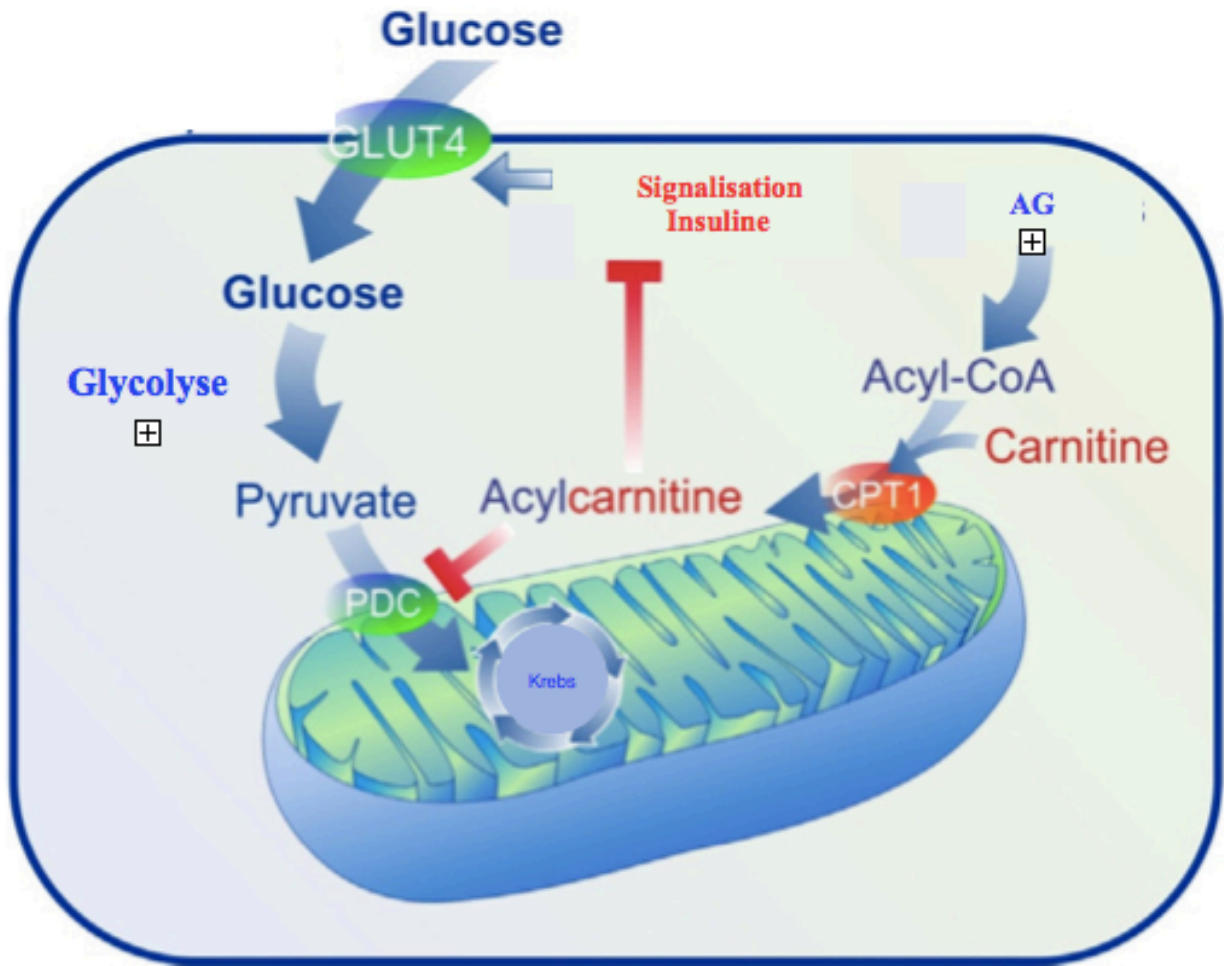
En M3, le meldonium inhibe l'activité de l'enzyme CPT1 du début de la β -oxydation.

En M4, il augmente l'activité de l'Héxokinase de type 1 afin de favoriser la voie énergétique de la glycolyse.

En M5, la réabsorption rénale de carnitine est inhibée, ce qui contribue à réduire le taux de L-carnitine.

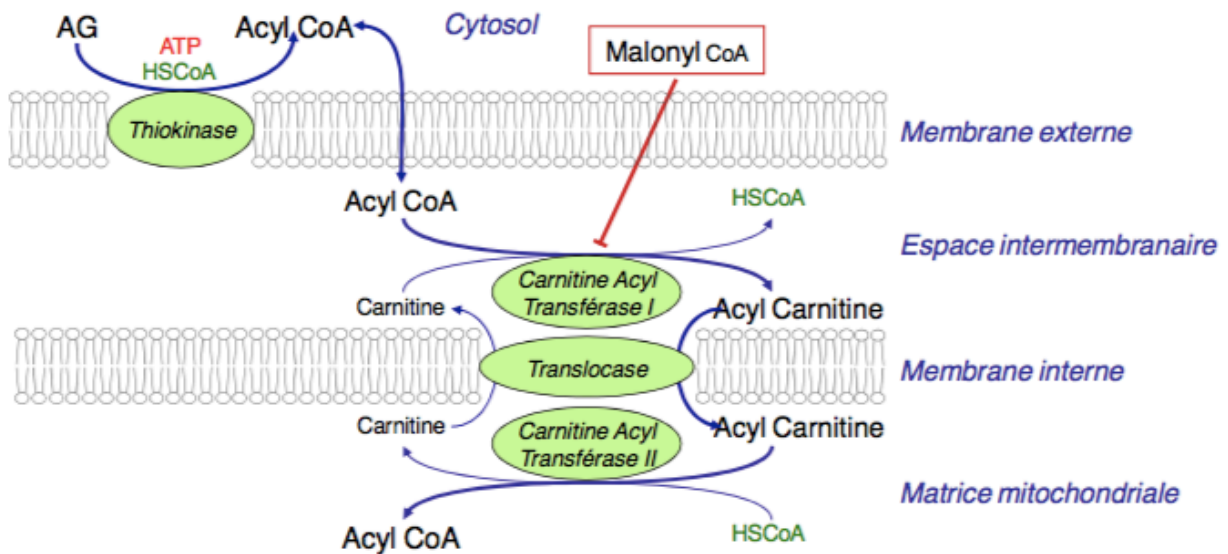
2.3.3 Rôle des acylcarnitines ^{16, 17}

Figure 13 : Rôle des acylcarnitines dans la régulation du métabolisme glucidique :



Les acylcarnitines inhibent la capture de glucose liée à la signalisation de l'insuline via GLUT4 et donc diminuent l'utilisation du glucose. Aussi, ils bloquent l'enzyme PDH ce qui inhibe le métabolisme du pyruvate qui ne peut pas entrer dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie.

Figure 14 : Transport des acylcarnitines :



Ils permettent le passage de l'acylCoA résultat de l'activation des acides gras vers l'intérieur de la mitochondrie où va se dérouler la β -oxydation.

Un changement de concentration en L-carnitine module donc les voies de métabolisme énergétique des tissus ischémiques en shuntant la β -oxydation par manque de substrat pour favoriser l'utilisation du glucose moins coûteux en oxygène.

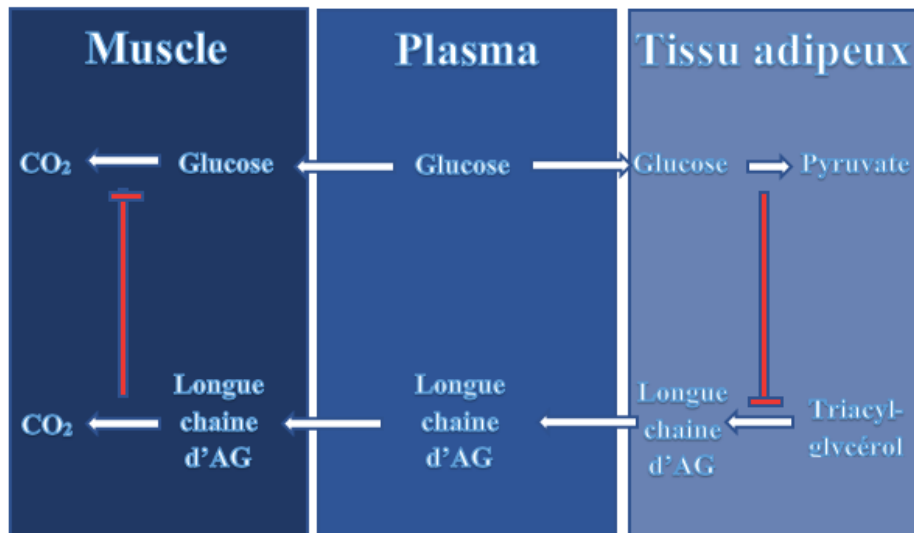
2.3.4 Modulation du métabolisme ¹⁶

Le meldonium stimule le métabolisme des acides gras lorsque le palmitoylcarnitine est utilisé comme substrat. Tout cela est indépendant de l'enzyme CPT1. Le métabolisme mitochondrial est donc bien remanié lorsqu'on administre du meldonium. Cependant, le taux d'oxydation des acides gras reste inchangé malgré un traitement au long court par meldonium car l'inhibition de la L-carnitine est compensée par une augmentation du métabolisme péroxisomal des acides gras. Cela a été démontré lors d'une étude qui a révélé une augmentation du ratio PPAR α /PGC1 résultant d'une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'oxydation des acides gras, de l'activation de la prolifération des péroxisomes et la stimulation de l'oxydation péroxisomale d'acides gras.

Seule la voie de dégradation des acides gras change donc, ce qui est bénéfique pour le sujet car les longues chaînes d'acides gras ne sont plus métabolisées en longues chaînes d'acylcarnitine, qui s'accumulent jusqu'à provoquer des ischémies cardiaques, mais en moyennes et chaînes courtes d'acylcarnitine ainsi qu'en octanoyl et acétylcarnitines qui ne sont ni toxiques pour la mitochondrie, ni sujets à l'accumulation. Cette dernière est ainsi protégée contre la surcharge en métabolites d'acides gras. La diminution du taux de longues chaînes d'acylcarnitine est de l'ordre de 70%. Ce taux est diminué de l'ordre de 5 fois le taux d'origine. Sachant que lors d'une ischémie, leur accumulation atteint des taux 7 fois supérieurs au taux normal ils diminuent de 50% dans les cœurs hypoxiques après 6 semaines de traitement à 200 mg/kg

A partir de 20 jours de traitement par meldonium, il a été constaté une augmentation de l'expression des gènes participant au métabolisme glucidique, en particulier les transporteurs de glucose GLUT4 et les protéines réceptrices d'insuline. Ceci est également expliquée par la diminution de L-carnitine qui optimise la balance entre l'oxydation de glucose et celle des acides gras en stimulant l'utilisation du glucose via la modulation du cycle de Randle qui compense la diminution de la β -oxydation via CPT1 dans la mitochondrie. Le choix de la voie métabolique est déterminé par la disponibilité des acylcarnitines.

Figure 15 : Cycle de Randle :



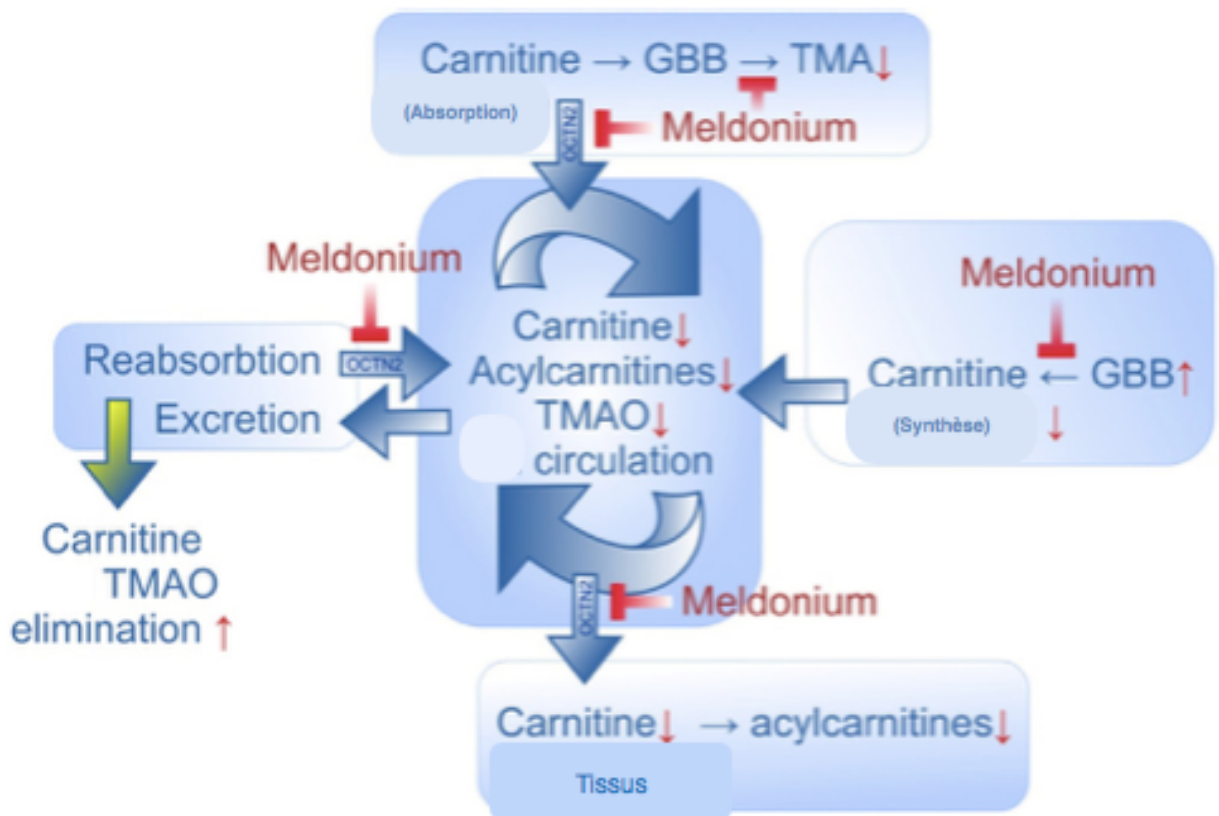
L'utilisation des acides gras dans le muscle empêche l'utilisation du glucose. Or comme le meldonium inhibe la β -oxydation, cela privilégie l'utilisation du glucose.

Le meldonium peut être transporté à l'intérieur de la mitochondrie et ainsi, il peut avoir une action directe sur les enzymes intra-mitochondriales. En particulier, il diminue l'expression des protéines SERCA (Sarcoplasmic Reticulum Ca-ATPase) et diminue également le taux de calcium dans la mitochondrie. Ces effets permettent de prévenir une ischémie.

Ensuite, le meldonium inhibe la production de triméthylamine, qui est un précurseur de TMAO, via le microbiote intestinal en inhibant la carnitine oxygénase. Or la présence de ces amines diététiques tertiaires est liée au développement de maladies cardiovasculaires.

2.3.5 Biomarqueurs de l'effet du meldonium ¹⁶

Figure 16 : Effets du meldonium sur les concentrations en biomarqueurs :



L'inhibition de OCTN2 diminue le transport de la L-carnitine dans la circulation et donc ensuite dans les tissus. Cela bloque aussi la formation d'acylcarnitine comme nous l'avons vu juste au-dessus.

La concentration de GBB augmente car c'est un précurseur de la L-carnitine dont la biosynthèse est inhibée par le meldonium.

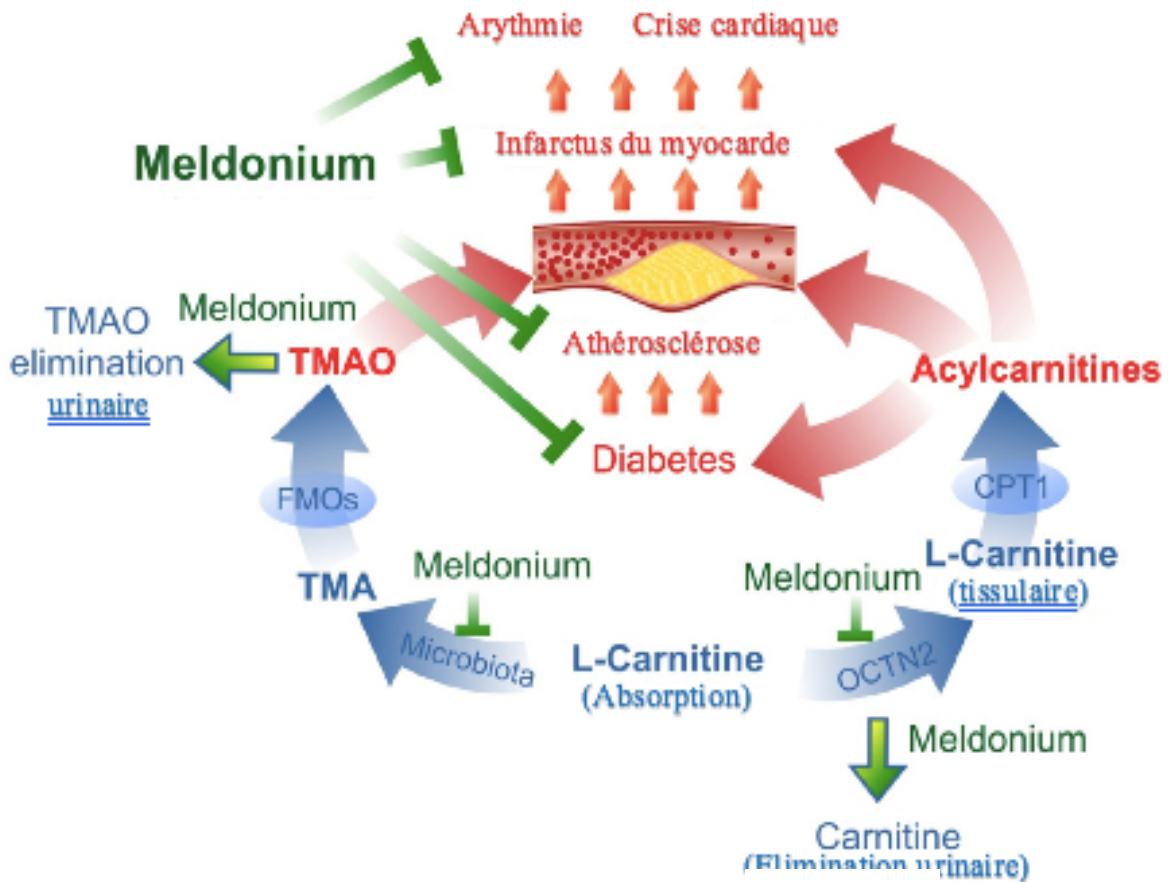
De plus, la réabsorption rénale de la L-carnitine via OCTN2 rénal est également inhibée pendant que son élimination urinaire est elle stimulée.

Le GBB est également un précurseur de TMA pour les microbes intestinaux. Comme cette réaction est inhibée, la formation nocive de TMAO l'est également pendant que son élimination urinaire est augmentée.

Les concentrations plasmatiques de L-carnitine, acylcarnitine et TMAO sont toutes diminuées.

2.3.6 Résumé de l'activité cardioprotectrice du meldonium ¹⁶

Figure 17 : Résumé de l'activité cardioprotectrice du meldonium :



L'inhibition de OCTN2 diminue le taux tissulaire de L-carnitine par inhibition de son transport et facilite son élimination urinaire comme nous l'avons vu précédemment. Le manque de disponibilité de cette molécule réduit la formation d'acylcarnitines par CPT1. De plus, le meldonium empêche la formation de TMA via le précurseur de la L-carnitine (GBB) par le microbiote intestinal et facilite l'élimination de son métabolite toxique le TMAO formé par la flavin-containing mono-oxygénase (FMOs). Or le TMAO et les acylcarnitines sont responsables d'arythmies, de crises cardiaques, d'infarctus du myocarde, d'athérosclérose et de diabète de type II.

Les diminutions des concentrations d'acylcarnitine et TMAO montrent donc les effets cardioprotecteurs, anti-athérosclérosiques et anti-diabétiques du meldonium.

2.4 Mésusage et effets dopants ^{16, 18, 19, 23, 24}

Les effets du meldonium incluent une amélioration de l'utilisation des acides gras lors de l'exercice physique, une diminution de la production de lactate après l'effort donc une meilleure récupération, un meilleur stockage et une meilleure utilisation du glycogène ainsi que la prévention contre le stress oxydatif après un effort musculaire intense.

Lors d'un travail intense, il rétablit un équilibre au niveau de l'oxygène en utilisant les voies qui en consomment le moins, il évite ainsi l'accumulation de métabolites toxiques dans les cellules afin d'empêcher les dommages cellulaires et tissulaires. Le corps apprend ainsi à mieux résister aux conditions de stress et rétablit plus rapidement les réserves énergétiques après un effort. En d'autres termes, le meldonium permet à l'athlète d'améliorer son endurance aérobie, d'augmenter son potentiel de travail physique, d'optimiser son activité cardiaque, de mieux récupérer après des charges d'effort maximales et sub-maximales ainsi que d'améliorer les fonctions du système nerveux central.

Une étude sur les animaux de Baulin et Coll en 2015 montre une amélioration nette des performances physiques au cours de la répétition de 3 exercices. Celles-ci augmentent de 49% sous meldonium uniquement, et de 289% avec une association entre du meldonium et de l'Asparcam® (acide aspartique + L-potassium + magnésium) ou Métaprote® (éthylthiobenzimidazole) qui ne se trouvent également que dans les pays de l'Est.

Sur les exercices de courte durée, l'amélioration des performances se base sur l'optimisation de l'utilisation de voies énergétiques (le shunt des acides gras pour le glucose) et par l'augmentation de production du NO dans le SNC qui favorise les effets centraux.

Sur les exercices prolongés, l'oxydation des acides gras est favorisée en épargnant du glycogène et de l'oxygène. Une utilisation au long cours favorise l'expression de gènes codant pour des enzymes servant à l'oxydation des acides gras. Ceci permet donc une augmentation des performances d'endurance.

2.5 Effets indésirables ¹⁶

L'utilisation de cette molécule peut entraîner des céphalées, une tachycardie, des dyspepsies ou encore des allergies.

Un surdosage provoque une baisse de tension accompagnée de maux de tête, vertiges et une sensation de faiblesse générale.

2.6 Détection de la molécule dans l'organisme ^{18, 20, 25, 26, 27}

En 2016, l'AMA ne disposait pas d'assez de documentation sur l'élimination du produit pour pouvoir interpréter correctement les échantillons urinaires collectés. Ce fut d'ailleurs un élément de défense des athlètes inculpés. Si bien que l'Agence a publié en avril 2016 des recommandations à suivre pour pouvoir interpréter ces résultats récents. Ses recommandations se basaient sur la bonne foi des athlètes qui devaient admettre si oui ou non ils avaient consommé du meldonium après le 31 décembre 2015 ou si des preuves de consommation étaient apportées par d'autres éléments. Elle a déterminé que, pour un contrôle effectué après le 1^{er} mars 2016, si la concentration urinaire était supérieure à 15 µg/mL, un doute persistait quant à la date de la prise. En dessous de cette concentration et pour un contrôle avant le 1^{er} mars ou pour une concentration inférieure à 1 µg/mL pour un contrôle datant d'après le 1^{er} mars, les résultats des tests pouvaient être ajournés. A partir de ces résultats ajournés, l'autorité compétente pouvaient décider soit de suspendre provisoirement le sportif jusqu'à ce que le profil d'excrétion urinaire de la molécule soit connu, soit de lever la suspension tout en informant le sportif que, selon le résultat des études, des sanctions pourraient être rétroactives.

Une haute affinité pour OCTN2 provoque une accumulation de meldonium dans les tissus ainsi qu'une élimination exceptionnellement longue. Sachant que les athlètes utilisent des doses 3 fois supérieures à celles suggérées dans le programme de surveillance et que l'élimination est dose-dépendante, il se peut que le temps d'élimination et donc de détection dans l'organisme soit bien prolongé.

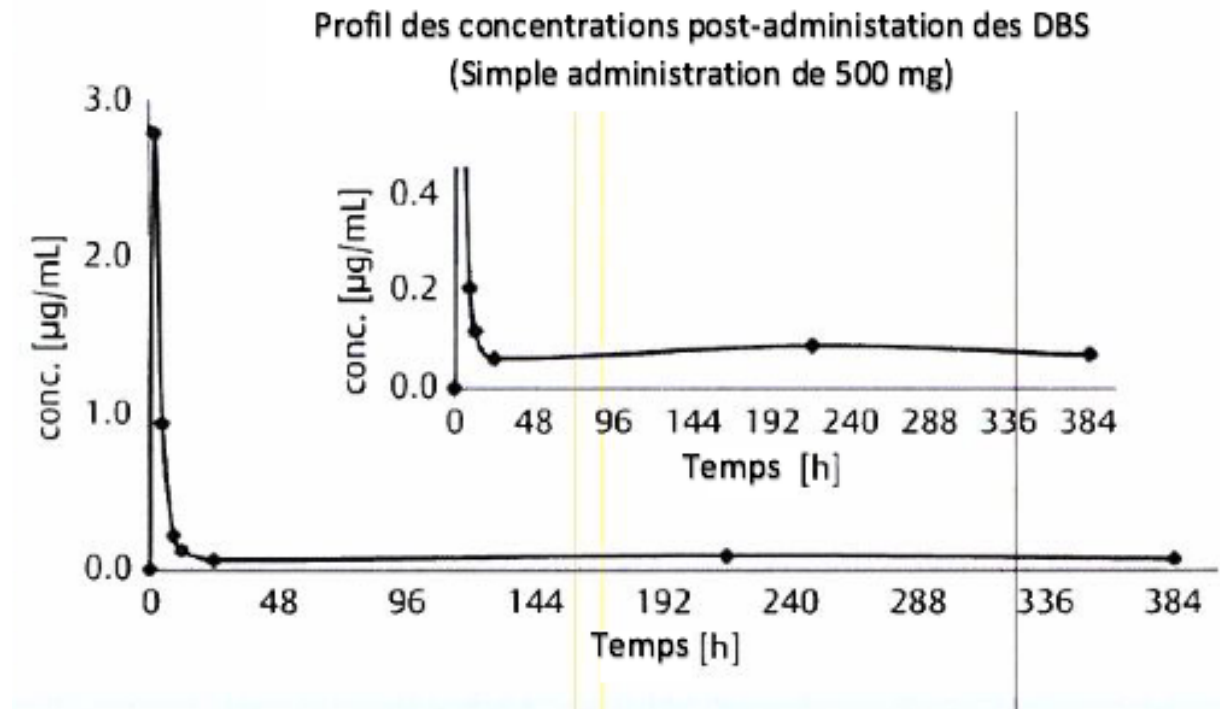
A ce jour, les contrôles anti-dopage sont basés sur des échantillons d'urine et de sang qui sont analysés par des tests matrices et une variété de matrices alternatives comprenant entre autres des tâches de sang séchées (DBS : dried blood spots) et des tâches de plasma séchées (RBC : dried plasma spots). La connaissance des facteurs influençant l'élimination des analytes cibles est très importante pour pouvoir analyser correctement les échantillons recueillis. Ainsi, le rôle des érythrocytes a dû être exploré car ils affecteraient la fenêtre de détection du meldonium dans les contrôles comme nous allons le voir tout à l'heure.

Lors de l'utilisation de la méthode de détection par HPLC-MS/MS (Chromatographie en Phase Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse), la limite de détection est de 7,5 ng/mL si les échantillons urinaires sont traités par une procédure « dilute and shoot ». Une analyse directe des échantillons est possible après une simple dilution, la limite de détection serait alors de 20 ng/mL. La haute sensibilité de la procédure garantit son utilisation pour la détermination du meldonium dans le diagnostic clinique et le contrôle anti-dopage.

L'utilisation d'une chromatographie hydrophile est nécessaire car la polarité du meldonium est élevée et, en raison de son bas poids moléculaire, il peut y avoir de forts effets de matrice et un manque de rétention en HPLC en phase inverse. Il n'y a pas de groupe chromophore dans la structure du meldonium, la détection par fluorescence ou UV n'est donc pas utilisable sans dérivations préliminaires. Cependant, il est facilement ionisable ce qui assure des limites de détections par chromatographie hydrophile suffisamment faibles.

Pour l'étude pilote, l'équipe de recherche a collecté des échantillons de volontaires sains après administration simple dose (500 mg) et multi-dose (3 fois 500 mg/j pendant 6 jours). Les échantillons DBS ont ensuite été centrifugés pour séparer le plasma des globules rouges. Les analytes sont ensuite passés dans une machine de chromatographie liquide - spectrométrie de masse, tout comme les échantillons d'urine.

Figure 18 : Concentrations de DBS dans le temps après administration de 500 mg de meldonium :

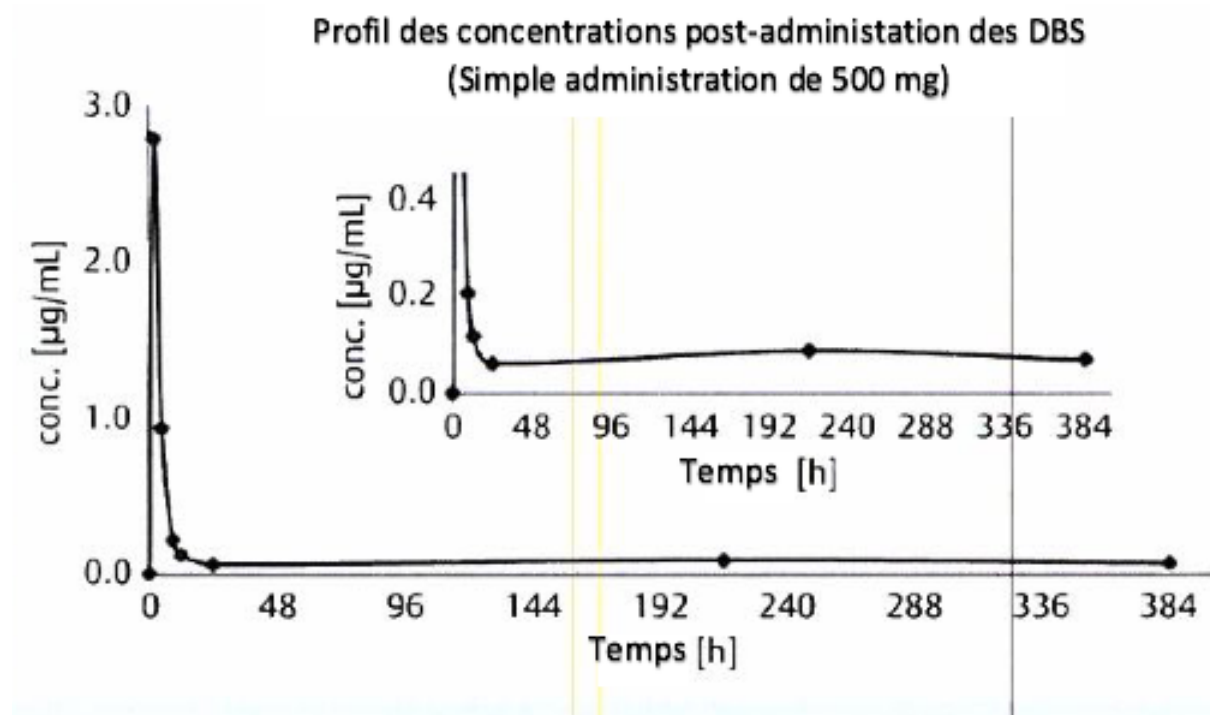


Les niveaux de concentration maximum sont observés 2 heures après l'administration de meldonium (2,8 µg/mL).

S'en suit une décroissance rapide pendant les 12 premières heures.

Bien que ceci suggère une élimination rapide du meldonium, des analyses d'échantillons DBS après 1, 9 et 16 jours aboutissent à des concentrations allant jusqu'à 80 ng/mL.

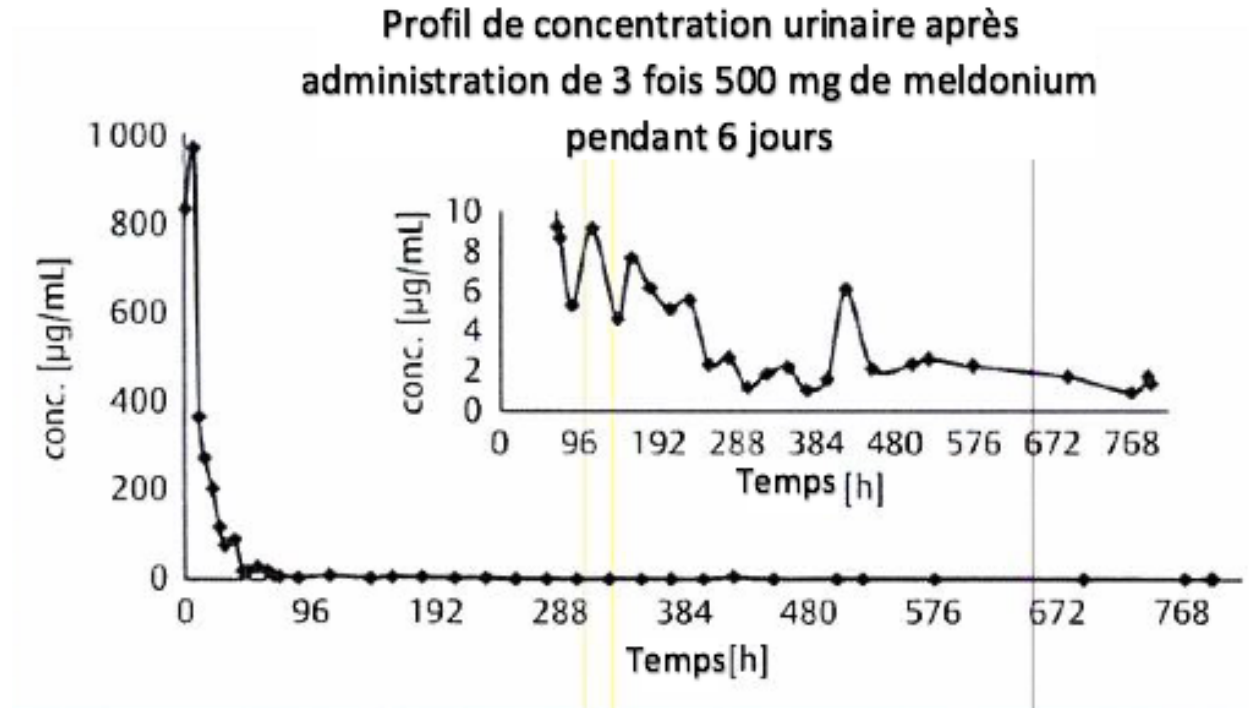
Figure 19 : Concentrations urinaires de meldonium dans le temps après administration de 500 mg :



Les pics de concentration urinaire de meldonium sont observés 5 heures après son administration avec un pic à 260 µg/mL.

La décroissance est ensuite rapide mais après 432 et 1176h (18 et 49 jours), on trouve encore des traces de meldonium après des concentrations allant de 10 à 60 ng/mL.

Figure 20 : Profil de concentration urinaire après administration multi-dose de meldonium (3 fois 500 mg / jour pendant 6 jours) :



Lors d'une administration multi-dose, le pic de concentration urinaire est observé durant la période d'administration, avec plus de 1,5 mg/mL. Cette concentration décroît rapidement lors de la première phase d'élimination après l'arrêt de l'administration : elle passe de 960 µg/mL à 9 µg/mL en 72 heures.

Le meldonium est détecté jusqu'à la fin de l'étude, c'est-à-dire jusqu'au 33^{ème} jour avec des concentrations entre 1 et 9 µg/mL, ce qui corrobore avec l'excrétion lente constaté lors des administrations simple dose.

Cette élimination atypique du meldonium suggère une incorporation de la substance étudiée dans des fractions cellulaires du sang. Ceci a fait l'objet d'une étude plus approfondie au moyen d'échantillons de sang total prélevés à la suite d'une administration à dose multiple entre le 4^{ème} et le 28^{ème} jour. Les fractions RBC et DPS ont été analysés, révélant une concentration de meldonium dans les érythrocytes (malgré un lavage intense) de 1800 ng/mL au 28^{ème} jour. Au contraire, une concentration 30 fois moins importante a été retrouvée dans le spot de plasma correspondant. A ce jour, la réversibilité des mécanismes d'incorporation et de transport est inconnue. La libération lente et continue du meldonium piégé dans les érythrocytes expliquerait de façon plausible la large fenêtre de détection observée du meldonium, en particulier au vu de la durée de vie des érythrocytes qui correspond à la fenêtre de détection du meldonium : 70 à 140 jours.

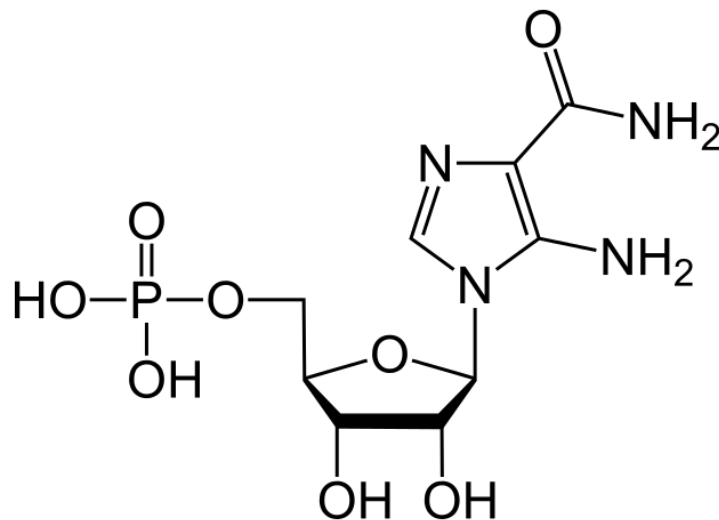
La demi-vie estimée du meldonium durant la phase d'élimination rapide est de 5 à 15h. Le profil d'excrétion est donc non-linéaire, dose-dépendante et biphasique.

3. AICAR

3.1 Présentation de la molécule ^{14, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34}

En 2008, le magazine Cell révélait l'existence d'une molécule capable d'améliorer les performances athlétiques des mammifères, et ceci sans produire d'efforts physiques. Ce travail est le fruit d'une équipe de recherche dirigée par Ronald M. Evans, du Howard Hughes Medical Institute situé en Californie, connu depuis 2004 pour avoir doublé les performances musculaires de souris par diverses manipulations génétiques.

Figure 21 : Structure chimique de AICAR :



L'acronyme AICAR signifie 5-Amino-Imidazole-4-CarboxAmide-1β-D-Ribonucléoside. C'est un métabolite des purines, naturellement présent dans l'organisme. AICAR est un précurseur de l'AMP dans les voies de biosynthèse de novo de la purine et est naturellement présent dans les cellules dans de faibles concentrations (de l'ordre du micromole). A de plus fortes concentrations, c'est un puissant mimétique de l'AMP qui stimule l'AMPK.

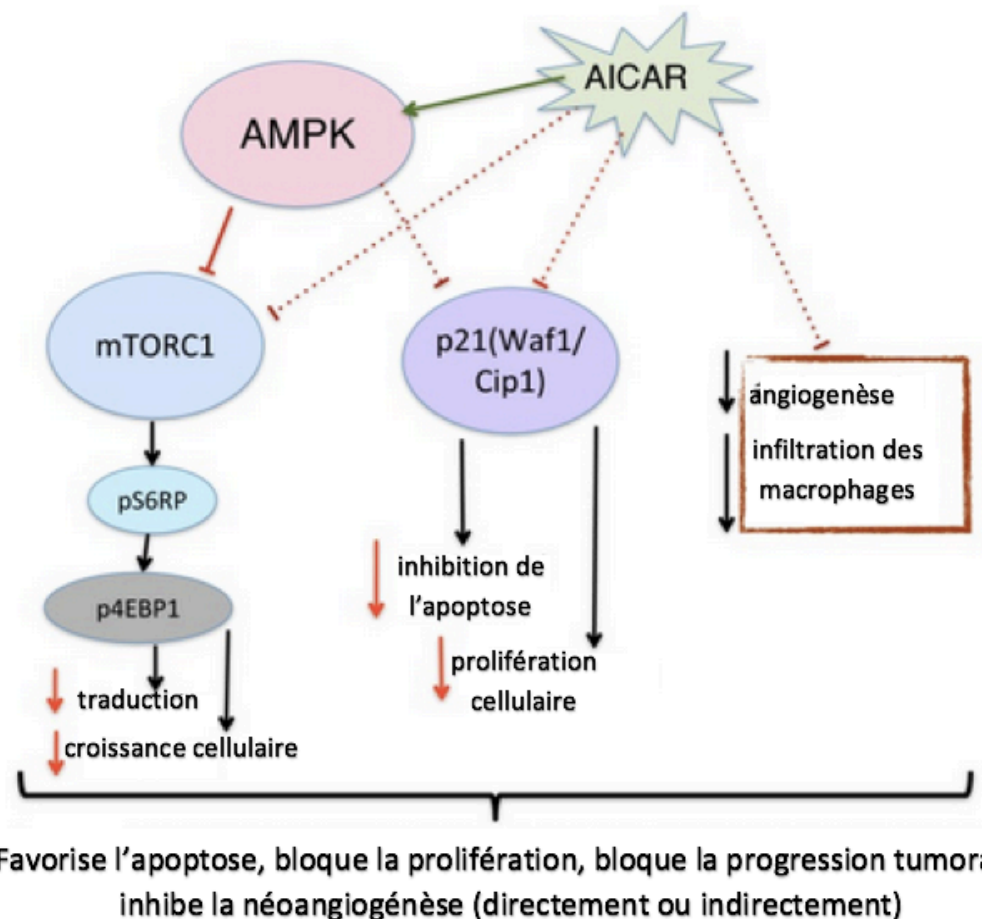
Son développement devait à la base traiter les désordres métaboliques, l'obésité et les maladies apparentées. Elle est considérée comme cardio-protectrice mais aucune indication définitive n'a été définie. Elle avait également des atouts pour pouvoir être utilisée dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë.

Des services de douanes ont déjà découvert cette molécule lors de perquisitions, alors que celle-ci n'est pas et ne sera jamais sur le marché. Elle a notamment été retrouvée dans les valises d'un médecin licencié plusieurs fois par des équipes cyclistes pour avoir fourni des produits dopants. Selon la Commission Indépendante de Réforme du Cyclisme (CIRC), l'AICAR serait très présente dans le peloton des courses cycliste. Son usage est interdit par l'AMA depuis 2011.

3.2 Mécanismes d'action ^{14, 28, 29, 30, 31, 32, 35}

C'est une pro-drogue qui active l'AMP Kinase pour produire plus d'ATP. Cela va développer le réseau mitochondrial via PGC1 α et ainsi augmenter les performances en endurance des athlètes. Elle favorise la fonte graisseuse après 8 semaines d'utilisation par stimulation du métabolisme lipidique mais inhibe également la synthèse cellulaire via mTOR. Aussi, elle régule le comportement alimentaire et perturbe le métabolisme hépatique et pancréatique.

Figure 22 : Effets de la molécule AICAR :



3.2.1 Stimulation de l'absorption du glucose

Son action permet de stimuler les fibres musculaires afin de favoriser la capacité d'endurance et diminuer la fatigue. Pour ceci, l'absorption du glucose est stimulée, tout comme la production de composés réactifs sensibles à l'oxygène.

L'exercice physique a un effet insuline-like par sa capacité à favoriser la translocation de GLUT4 dans la membrane plasmique du muscle squelettique. Ici, ce mécanisme, contrairement à l'insuline, n'implique pas l'activation de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) mais un mécanisme moins gourmand en ATP avec une augmentation de 5'-AMP et à terme l'activation de l'AMPK.

AICAR, après absorption et phosphorylation, agit comme la 5'-AMP en activant directement l'AMPK ou dans une moindre mesure active le DiNitroPhénol (DNP) qui rompt la phosphorylation oxydative pour augmenter les niveaux endogéniques de 5'-AMP et ainsi activer l'AMPK. Cette molécule stimule également la translocation de GLUT4. C'est donc pour cela qu'il est décrit comme un substitut partiel de l'exercice.

Cette molécule active le transport du glucose dans les muscles par un mécanisme impliquant une activation PYK2 qui se situe en amont des voies ERK, PLD, aPKCs. Il a été montré que les aPKCs sont nécessaire au transport du glucose par AICAR. Cela suggère que ces voies aPKCs pourraient servir d'activateurs communs du système de transport du glucose pour de nombreux agonistes.

Cette activation des myotubes se ferait par l'intermédiaire de l'AMPK pour activer en aval les mêmes facteurs de signalisation qui opèrent lors du transport du glucose. Les PLD sont activés alors qu'ils ne sont pas essentiels à l'activation d'aPKC par l'insuline contrairement à AICAR. Il se peut qu'ils favorisent d'autres fonctions requises pour le transport du glucose, notamment le bourgeonnement des vésicules de GLUT4 ou la fusion de ces vésicules avec la membrane plasmique durant l'action de l'insuline.

AICAR pourrait servir de substitut chimique valable pour seulement une partie des effets de l'exercice dans le muscle squelettique car la stimulation du transport du glucose dans le muscle n'est seulement qu'en partie dépendant de l'AMPK, une partie est ainsi indépendante. Cette stimulation du transport glucidique sert principalement dans les fibres musculaires à contraction rapide, la voie ERK ne semble pas être nécessaire dans les fibres lentes.

Aussi, pour avoir des bonnes sensations, des efforts moins importants qu'à l'accoutumé sont requis car la filière aérobie est améliorée.

3.2.2 Oxydation des acides gras

AICAR transforme les fibres musculaires à contraction rapide en fibres musculaires à contraction lente ce qui permet d'obtenir une combustion des graisses à haut rendement énergétique et améliore les performances d'endurance. Il augmente l'expression hépatique des cytochromes P450 4a10, 4a14 et 4a31 (CYP450) ainsi que celle de PPAR α et de ses cibles dans les muscles squelettiques. La famille des CYP450 4 contribue à l'hydroxylation des acides gras dans le foie et les reins. Les deux premiers cytochromes cités entraînent une réponse PPAR α . Le CYP4a14 est d'ailleurs un facteur de transcription activé par un ligand servant de capteur biologique pour réguler les niveaux d'acides gras intracellulaires.

Les niveaux maximaux d'ARNm des CYP450 4 sont observés 24 heures après l'injection d'AICAR avec des taux 2 à 3 fois plus élevés qu'à la normale. Leur niveau basal est retrouvé 48 heures après l'injection. Cette activation des cytochromes est PPAR α -dépendante mais AMPK-indépendante, bien qu'elle dépende tout de même de la formation de ZMP (analogue de l'AMP) ou des métabolites en aval.

La réponse PPAR α -dépendante est associée à une augmentation de concentration de l'acide oléique, un potentiel agoniste de PPAR α . Ceci suggère que PPAR α est activé par l'augmentation des concentrations d'acides gras libres qui peut résulter d'une altération du métabolisme des acides gras due à AICAR. Ce sont les acides gras non estérifiés qui activent la transcription de PPAR α . Or un traitement par AICAR multiplie par 3 la concentration en acide oléique et par 2,5 celle en acide stéarique. En revanche, les niveaux d'oleoyl-CoA et steroyl-CoA ont diminué de plus de 50% après ce traitement. Cela suggère que l'augmentation de ces deux acides gras serait la conséquence de la diminution du taux d'estérification de coenzyme A catalysée par l'acyl-CoA synthétase d'acides gras à longue chaîne ATP-dépendante. Cela expliquerait également la diminution des niveaux d'ATP. Aussi, l'AMP est connue pour inhiber la synthèse des acides gras acyl-CoA à longue chaîne, tout comme ZMP inhibe la synthèse d'oléoyl-CoA.

Il améliore l'activité de la protéine p38 kinase activée par les mitogènes α et β dans le tissu musculaire squelettique.

3.2.3 Diminution de l'apoptose³⁶

Il permet de supprimer l'apoptose en réduisant la production de composés réactifs de l'oxygène à l'intérieur de la cellule. AICAR, le précurseur de la forme monophosphate active AICAR, pénètre dans les cellules via le transporteur nucléoside purine.

A de très hautes concentrations, AICAR induit l'arrêt du cycle cellulaire et/ou une apoptose. C'est pourquoi cette molécule était étudiée comme un anti-tumoral prometteur. En effet, ce traitement active précocement et durablement les gènes suppresseurs de tumeurs codant pour les protéines kinases Last1 et Lasts2 impliqués dans de nombreux processus chez les mammifères dont l'inhibition de la croissance. Elles inhibent les oncoprotéines Yap1 et Taz.

3.3 Méusage et effets dopant ^{14, 30, 32, 37}

Son action permet de contourner le stade d'épuisement de l'ATP pour stimuler directement les filières énergétiques en aval de l'AMPK.

Une étude menée sur des souris à qui l'on a injecté de l'AICAR exogène a montré une amélioration de l'endurance, sans entraînement, de l'ordre de 40% comparé à des souris non traitées.

Sur internet, ce produit est vendu comme « le biopeptide idéal pour l'endurance » qui « permet une augmentation accrue des performances cardiaques, idéal pour les sportifs de fond ». Sa capacité à brûler les graisses et également mise en avant. Il est recommandé de combiner sa prise avec celle du l'endurobol (GW501516, que nous développerons dans la prochaine partie) car ces deux molécules agissent en synergie. Ce mélange est apparemment répandu dans les sports de fond comme le marathon, le cyclisme, l'athlétisme.

AICAR est vendu sous forme d'ampoules à injecter, chaque ampoule contenant 50mg de substance. Le dosage recommandé pour un débutant de l'utilisation de produits quel qu'ils soient est de 25mg 1 fois par jour, un flacon sert donc pour 2 jours. Une dilution avec de l'eau stérilisée est nécessaire, le produit se présentant sous forme de poudre blanche. Pour les initiés aux stéroïdes, peptides ou hormones de croissance, la dose conseillée est multipliée par 2. Enfin pour les pro-élites et les professionnelles, la dose recommandée est de 75 mg/j à répartir tout au long de la journée. Une cure de 3 mois est conseillée.

Le prix va de 300 à 350€ pour un pack de 10 flacons, sans compter l'eau bactériostatique et les lots de 100 seringues d'1mL proposés avec.

Figure 23 : Effets promus par les sites de revente de l'AICAR :



Un autre site internet prône une augmentation des performances cardiaques, de l'endurance, de la force, du tonus musculaire, de la récupération musculaire et une perte de poids. Le seul point négatif exposé est la grosse quantité à administrer tous les jours. Un risque d'endommagement des tendons et des ligaments est évoqué... en raison de l'augmentation du rythme des entraînement que fera le sportif tellement il se sentira bien ! Le site conseille une cure de 6 semaines d'injections à faire le matin en combinaison avec GW501516 pour une synergie et un effet optimal.

3.4 Effets indésirables ^{30,38}

Ont été recensés de la fièvre, des troubles des activités motrices, une baisse de l'immunité qui rend les sujets sensibles aux infections virales et bactériennes.

L'accumulation d'AICAR et de son précurseur SAICAR peut provoquer des maladies génétiques rares avec des retards mentaux, de l'épilepsie et de l'autisme développés.

Cependant, les sites internet fournissant ce produit vantent la minimisation des effets indésirables avec des « témoignages » : « Depuis que j'ai découvert les peptides, je ne prends plus que ça et sans risquer d'être contrôlé positif lors des contrôles anti-dopage. Mais surtout sans effets secondaires contrairement aux produits dopants classiques tels que l'EPO ou les stéroïdes que j'avais l'habitude d'utiliser. ».

3.5 Détection dans l'organisme^{30,33}

L'AMA a financé depuis 2003 plusieurs programmes de recherches pour obtenir des méthodes de dépistage sur lesquelles s'appuyer car, concernant le dopage génétique, comme le dit Bengt Kayser : « On ne sait pas très bien détecter le dopage génétique. Le produit recherché est souvent très similaire à la substance produite par le corps et donc indiscernable des molécules naturellement présentes. ».

Concernant le fait que la substance AICAR est présente naturellement dans la circulation et donc dans l'excrétion urinaire, une étude a été réalisée pour fixer une valeur de référence sur la clairance rénale d'AICAR. La méthode quantitative analytique repose sur une chromatographie liquide par dilution isotopique (colonne analytique C6-phényl) couplée à une spectrométrie de masse en tandem après préparation d'un échantillon d'urine native par dilution douce.

Les concentrations d'AICAR dans les urines ont été quantifiées pour 499 athlètes à la suite d'un contrôle anti-dopage, 373 hommes et 126 femmes, 360 pendant une compétition (IC), 141 hors compétition (OOC). Tous ont été analysés classiquement lors du contrôle anti-dopage de routine avec des résultats négatifs, mais les tests concernant l'administration d'AICAR n'ont pas été réalisés. La densité a été corrigée à une densité d'urine standard de 1,020 g/mL conformément aux normes de l'AMA. Le spectromètre de masse a été utilisé en mode de pulvérisation ionique positive avec une tension de 5,5V. L'AICAR de référence est nommé ISTD.

La moyenne des valeurs pour tous les échantillons est de 2186 ng/mL avec un écart-type de 1655 ng/mL. Les concentrations diffèrent selon le sexe, le type de sport et le type de collection des échantillons (pendant ou hors compétition). La limite de quantification est de 10000 ng/mL.

Résultats de la spectrométrie de masse :

Figure 24 : Spectres de masse des ions produits des molécules a) AICAR avec $m/z = 259$ et b) la molécule standardisée ISTD avec $m/z = 264$ mesurées par perfusion directe de $10 \mu\text{g/mL}$ de la solution de référence, au moyen d'une spectrométrie de masse haute résolution / haute précision avec un spectromètre de masse LTQ-Orbitrap

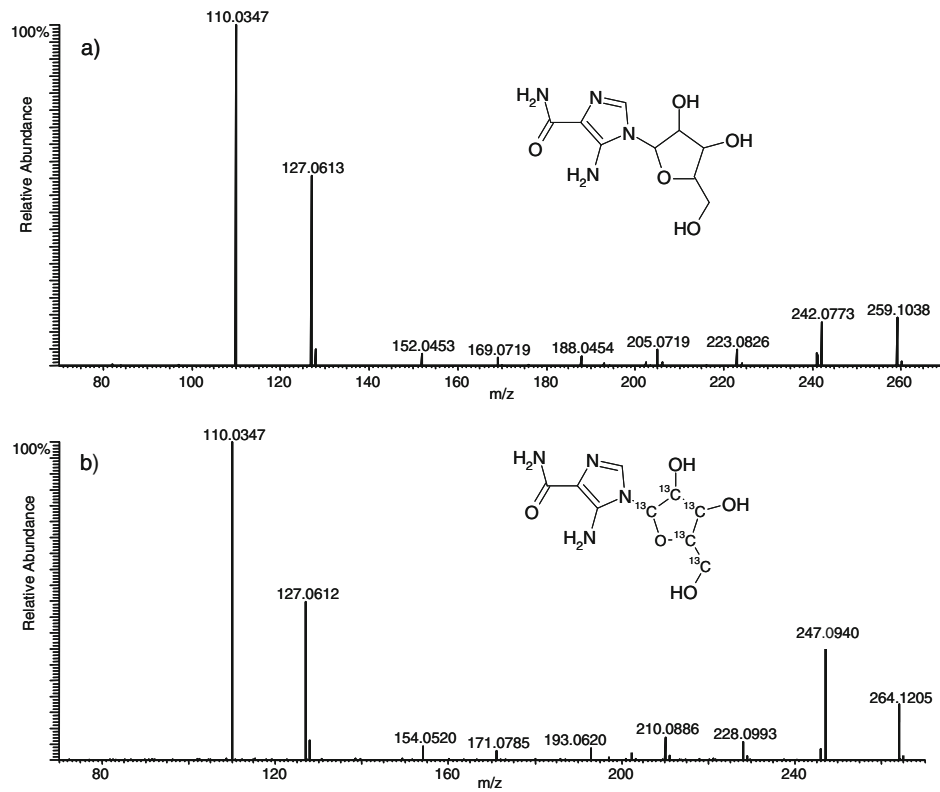


Figure 25 : Masses expérimentales, compositions élémentaires et erreurs calculées des molécules protonées après fragmentation induite par collision, mesurée par spectrométrie de masse haute résolution / haute précision

M+H ⁺ (m/z)	Elemental composition	Error (ppm)
259.1038	C ₉ H ₁₅ O ₅ N ₄	0.44
242.0773	C ₉ H ₁₂ O ₅ N ₃	0.47
223.0826	C ₉ H ₁₁ O ₃ N ₄	0.10
205.0719	C ₉ H ₉ O ₂ N ₄	-0.27
188.0454	C ₉ H ₆ O ₂ N ₃	-0.52
152.0453	C ₆ H ₆ O ₂ N ₃	-1.07
127.0613	C ₄ H ₇ ON ₄	-1.29
110.0347	C ₄ H ₄ ON ₃	-1.65

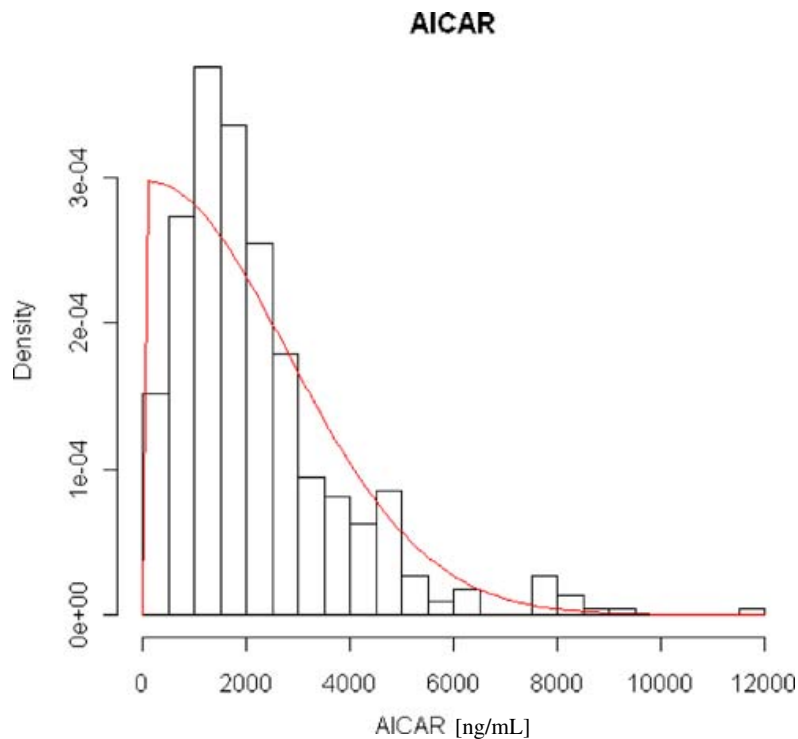
On note une perte de 17 Da correspondant à NH₃ et un ion absorbant à m/z = 242.

Les ions produits à m/z = 223 et 205 sont caractérisés comme deux pertes de H₂O de la partie ribose de la molécule protonée.

Les fragments à m/z = 188 et 193 de ISTD ont été identifiés comme la perte de 3 H₂O et NH₃ qui retiennent la structure de carbone.

La plus abondante production d'ions à m/z = 127 et 110 résulte de la structure amino-imidazol-carboxamide qui ne comprend pas de C¹³.

Figure 26 : Histogramme et courbe de densité pour une distribution normale de la quantification des valeurs d'AICAR dans 459 échantillons d'urine d'athlètes de haut niveau



40 échantillons (soit moins de 10%) ont été évalué avec des valeurs d'AICAR inférieures à la limite de quantification (LoQ) de 100 ng/mL et par conséquent ne seront pas considérés dans les évaluations.

16 échantillons (3%) ont abouti à des concentrations de plus de 6000 ng/mL et l'un d'entre eux à plus de 10 000 ng/mL (homme, musculation, IC).

La moyenne globale est de 2186 ng/mL et l'écart type est de 1655 ng/mL.

Figure 27 : Résultats des évaluations statistiques pour déterminer les niveaux d'AICAR

		N	Concentration (ng/mL)	Variance
Genre	Homme	373	2141	1794
	Femme	126	1433	1577
Type d'échantillon	En compétition	360	2144	1896
	Hors compétition	141	1503	1265
Type de sport	Football	100	1912	1200
	Musculation	79	1319	2085
	Autre	322	2138	1792

Genre	Type d'échantillon	Type de sport	N	Quantile 95 (ng/mL)	Quantile 99 (ng/mL)
Homme	En compétition	Football	91	4066	5097
Homme	En compétition	Musculation	25	7576	9871
Homme	En compétition	Autres	149	6249	7949
Homme	Hors compétition	Musculation	15	3382	4047
Homme	Hors compétition	Autres	72	4025	5213
Femme	En compétition	Musculation	13	3552	4551
Femme	En compétition	Autres	50	5591	7350
Femme	Hors compétition	Autres	32	2035	2553
Total			459	5314	6915

Une différence significative entre hommes et femmes a été détectée dans les taux moyens d'AICAR ($p < 0,0001$) mais pas dans les écarts-types ($p = 0,3295$). Les femmes utilisent des doses plus faibles que les hommes en moyenne.

Il y a une différence significative entre les échantillons IC et OOC ($p = 0,0002$) et leurs écarts-types ($p = 0062$). Il existe donc une différence significative entre la moyenne et la variabilité des échantillons IC et OOC. Les doses administrées pendant une compétition sont plus importantes qu'en dehors des compétitions.

Plus de 30 types de sports sont concernés par cette étude. Ils ont été classés en 3 catégories : A : foot (endurance, jeux) ; B : musculation (sports de force) ; C : autres types de sports. Il y a bien une différence significative entre les moyennes ($p < 0,0001$) et la variabilité ($p = 0,0053$). La musculation est le sport où les doses reçues sont les plus hautes.

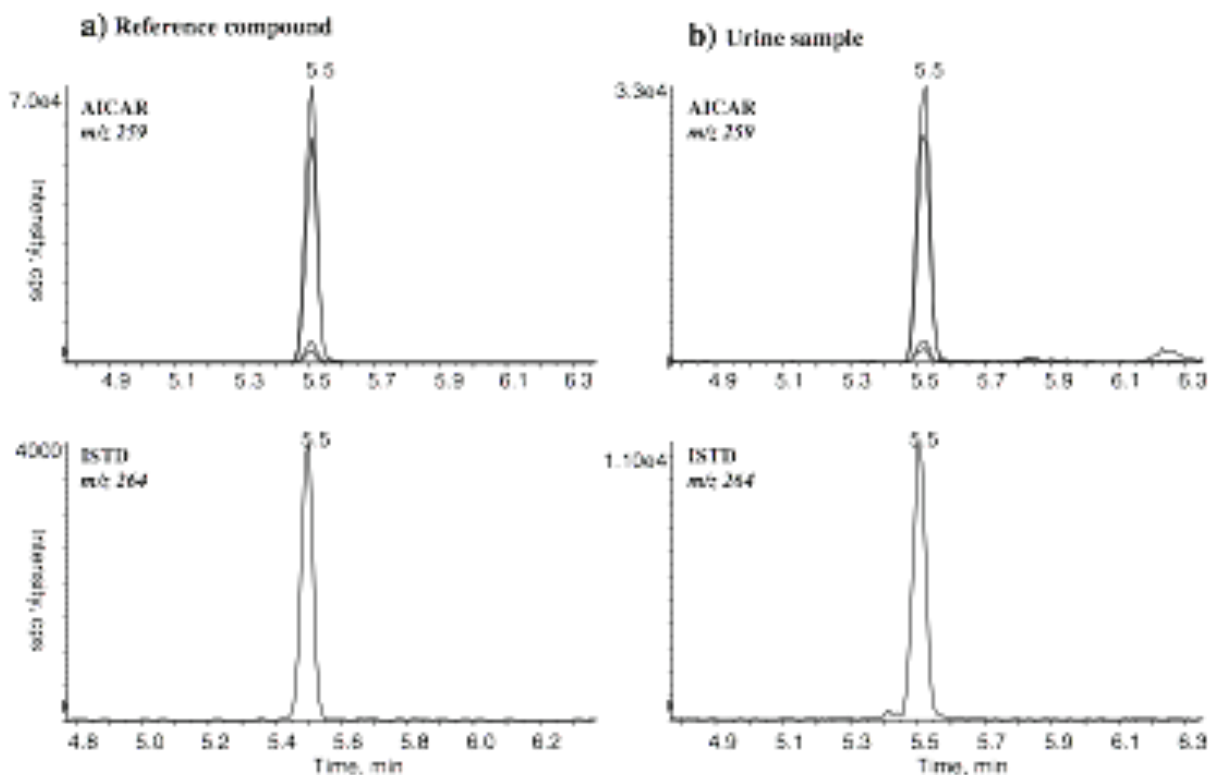
Une approche analytique régressive avec une distribution normale a été utilisée pour déterminer les quantiles qui pourraient être utilisés pour identifier les cas anormalement élevés (vraisemblablement dus au dopage). Lors d'une analyse univariée, il a été déterminé que le type d'échantillonnage, le genre et certains types de sports auraient une influence sur l'excrétion d'AICAR. Les valeurs indiquées dans le tableau sont faites pour atteindre une spécificité de 95 et 99% pour les divers sous-groupes, le groupe A ayant été calculé manuellement pour les femmes car aucune joueuse de football n'a été testée.

Pour évaluer la sensibilité, il est nécessaire d'avoir des échantillons dits anormaux : cas de dopage ou échantillons post-administration.

Figure 28 : Identification qualitative de AICAR urinaire par l'abondance des zones de pic à partir du diagnostic des fragments des ions et du temps de rétention

AICAR reference			Urine sample	
Ion transition	Rel. abundance (%)	RT (min)	Rel. abundance (%)	RT (min)
259/127	100.0	5.52	100.0	5.52
259/110	75.6	5.52	83.0	5.52
259/242	7.4	5.52	8.2	5.52

Figure 29 : Chromatogrammes de a) Composé de référence et b) échantillon d'urine avec diagnostic des traces de fragments d'ions pour AICAR m/z 259 > 127/110, 242/82 et ISTD m/z > 127



L'utilisation de l'ISTD marqué assure les meilleurs résultats possibles pour la quantification par courbe d'étalonnage en considérant les rapports de surface de pic de l'analyte cible.

L'identité d'AICAR dans les urines est prouvée par comparaison des zones de pic de diagnostic de trois transitions ioniques dans le chromatogramme d'un échantillon urinaire et d'un composé de référence. La chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse haute résolution / haute précision confirme l'identité de l'analyte avec des erreurs de masse inférieures au ppm.

La fidélité a été déterminée en comparant les concentrations mesurées avec les valeurs théoriques calculées. Une précision moyenne de 103% avec un écart-type relatif moyen inférieur à 10% en ressort.

Il n'y a pas de diminution significative de taux d'AICAR observé après 3 jours à température ambiante, 7 jours à 4°C et plus de 12 jours à -20°C.

Une augmentation de l'excrétion est connue avec des carences en vitamine B12 et en acide folique, ce qui est due à une altération de la transformylase AICAR, ainsi que chez les patients atteints de leucémie et ceux présentant un déficit en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase.

Cette méthode n'a pas été agréée par l'AMA qui s'en ait tout de même servi pour poser les bases de la méthode de détection qu'elle a approuvé mais n'a pas communiqué.

4. GW1516 / GW501516 / Endurobol

4.1 Présentation de la molécule ^{39, 40}

Ce produit provient des laboratoires GSK (GlaxoSmith and Kline). Il a été développé pour lutter contre le diabète et pour agir contre le cholestérol et l'obésité. C'est un régulateur de PPARs. Il devait favoriser l'absorption du glucose dans les tissus et c'est ensuite que ses propriétés de régulateur de graisses ont révélé sa capacité à lutter contre les syndromes métaboliques. Le laboratoire pharmaceutique a ensuite stoppé ses essais de phase 1 et de phase 2 sans donner de raison officielle. Ces études évaluaient l'utilité de GW1516 dans le traitement de maladies cardiaque en mesurant un certain nombre de marqueurs potentiels de l'activité comme les niveaux de lipides et de protéines dans le sang des patients participant.

Le GW1516 est disponible au marché noir malgré l'alerte sanitaire lancée par l'AMA en 2013 concernant le risque accru de développer des tumeurs suite à son assimilation. La décision exceptionnelle de rédiger ce communiqué d'alerte est le fruit d'une collaboration avec le laboratoire GSK, grâce à un accord permettant de faciliter les échanges d'informations. Le laboratoire a constaté lui-même que la substance était disponible sur Internet au marché noir et a alors alerté l'AMA sur la possibilité d'abus et de détournement de la substance dangereuse.

Le premier cas connu de dopage à cette molécule est à mettre au crédit de Sergueï Lysine, un patineur russe, en 2012. En mars 2013, les analyses d'urine du coureur cycliste russe Valery Kaykov ont révélé la présence de GW1516, de même en avril 2013 pour le cycliste vénézuélien Miguel Ubeto. Ils ont tous deux été suspendus 2 ans.

4.2 Mécanismes d'action ^{39, 40}

Son effet est similaire à celui d'AICAR vu précédemment excepté que l'on ne peut pas le nommer « pilule de l'exercice » car celui-ci a besoin d'exercice physique pour pouvoir faire pleinement effet.

Le mécanisme inclut la régulation du métabolisme lipidique, la captation du glucose dans les muscles et l'augmentation de l'expression des gènes musculaires. Ce médicament aurait donc un rôle énergétique via la combustion des graisses à la place de celle des glucides ainsi que l'induction des gènes oxydatifs.

Les études pré-cliniques ont montré une augmentation de la masse musculaire ce qui a amélioré la tolérance au glucose et une diminution de l'accumulation de masse grasse, même chez les souris soumises à un régime alimentaire gras. Aussi, la molécule est faite pour augmenter le taux de HDL, le « bon cholestérol ».

4.3 Méusage et effets dopant ^{39, 40}

Des souris ont été placées sur un tapis roulant afin de comparer leurs performances avec ou sans GW1516. Il est apparu que les souris à qui ce produit a été injecté ont vu leurs performances améliorées de l'ordre de 70% par rapport aux autres non dopées.

Cette molécule est vendue sur internet comme « booster d'endurance ».

4.4 Effets indésirables ^{40, 41}

Au cours des études pré-cliniques longues, de nombreuses tumeurs cancéreuses ont été trouvées chez les souris ayant bénéficiées du produit dopant (foie, thyroïde, estomac...). C'est à cause de cela que le développement du GW1516 a été abandonné.

Alertée par une utilisation accrue de cette molécule dangereuse, l'AMA a dû, en 2013, publier une alerte afin de rappeler les effets indésirables graves que provoque l'utilisation du GW1516.

4.5 Détection dans l'organisme ^{40, 42}

Dans une étude de 2011, les scientifiques ont commandé des substances sur internet. Celles-ci ont été livrées dans des paquets décrits pour contenir autre chose que lesdits médicaments AICAR et GW1516 pour contourner le contrôle douanier. Les flacons étiquetés à la main précisait que les substances sont « réservées à la recherche / au laboratoire » ou « ne sont pas destinés à la consommation humaine ».

L'ampoule de GW1516 contenait un liquide aqueux orange avec des sédiments jaunâtres. Une notice mentionnait que « l'ingestion accidentelle pourrait entraîner une augmentation de la température corporelle, des palpitations cardiaques, des vomissements, des tremblements ou même la mort ».

Le flacon d'AICAR était sous forme d'une poudre incolore. Ce contenu a été dissout dans 1mL d'eau déminéralisée.

Une étude LC-MS a alors été réalisée sur ces produits :

Figure 30 : LC-MS de GW1516 et AICAR :

Composé	Ion précurseur (m/z)	Composition élémentaire du précurseur	Ion produit (m/z)	Composition élémentaire du produit	Produit du clivage
GW1516	454.0747	C ₂₁ H ₁₉ O ₃ NF ₂ S ₂	257.0478	C ₁₂ H ₁₀ NF ₃ S	C ₉ H ₉ O ₃ S
			256.0398	C ₁₂ H ₉ NF ₃ S	C ₉ H ₁₀ O ₃ S
			188.0526	C ₁₁ H ₁₀ NS	C ₁₀ H ₉ O ₃ F ₃ S
AICAR	259.1030	C ₉ H ₁₅ O ₉ N ₄	242.0766	C ₉ H ₁₂ O ₅ N ₃	NH ₃
			188.0452	C ₉ H ₈ O ₂ N ₃	NH ₃ , 3xH ₂ O
			152.0454	C ₆ H ₈ O ₂ N ₃	NH ₃ , C ₃ H ₆ O ₃
			127.0616	C ₄ H ₇ ON ₄	C ₅ H ₈ O ₄
			110.0351	C ₄ H ₄ ON ₃	NH ₃ , C ₅ H ₈ O ₄

Conclusion

Chez les sportifs de haut niveau, la recherche de la performance et de la gloire durant leur éphémère carrière est telle qu'ils sont prêts à prendre des risques inconsidérés pour leur santé. Nous en avons eu la preuve par exemple avec les doses de Meldonium que les sportifs utilisent à des fins de dopage : jusqu'à 3 fois la dose recommandée. Ceci n'est bien entendu pas sans risque avec des effets secondaires qui peuvent être contraires aux effets bénéfiques recherchés initialement. Nous pouvons également supposer que si ce produit n'a été autorisé qu'en Europe de l'Est et dans un aucun autre pays en dehors, c'est que le rapport bénéfices / risques n'était pas conforme aux normes de ces pays. Aussi durant ces recherches je n'ai trouvé que très peu d'articles parlant des effets indésirables de cette molécule qui a connu un essor mondial depuis sa révélation en tant que produit dopant et de son utilisation phare dans les pays de l'Est. Les athlètes attrapés sous Meldonium ont fait preuve d'une grande négligence car cette molécule était inscrite sur la liste des produits surveillés par l'AMA puis est entrée sur la Liste des substances interdites le 1^{er} janvier 2016. Ces sportifs et leur staff sont censés se tenir informés des actualités afin de rester en règle.

Les deux autres molécules décrites dans ce travail sont également représentatives du risque inconscient que prennent les sportifs souhaitant améliorer leurs performances. Le développement de ces deux molécules a été interrompu à cause des effets indésirables trop importants qu'ils provoquaient, notamment des risques accrus de développer des tumeurs cancéreuses. L'AMA a même dû intervenir pour rappeler le danger de ces produits mais malgré cela, des contrôles positifs à ces substances ont été recensés.

Nous pouvons également parler des sportifs qui, pendant ou après leur carrière, développent des tumeurs ou des maladies génétiques invalidantes. Ceci est souvent corrélé à des révélations de dopage ou pour certaines maladies à des chocs à répétitions ayant endommagés les tissus et connexions neuronales.

Enfin, les nouveaux produits dopants sont souvent des analogues à des produits retrouvés dans l'organisme donc sont de plus compliqués à détecter dans l'organisme. La lutte contre le dopage n'en devient que plus dure et demande encore plus de moyens.

Bibliographie :

1 : Dictionnaire Larousse, <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dopage/26452>, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

2 : Agence Mondiale Anti-dopage, **Code mondial antidopage**, 2015, <http://www.wada-ama.org/lecode>, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

3 : Bacquaert, Patrick. **Le dopage et son histoire**. IRBMS, le 19 mai 2016, <http://www.irbms.com/histoire-dopage>, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

4 : Jeanine-Anne Stiennon, Paul Schotsmans, **Tous dopés ? Éthique de la médecine d'amélioration**, Comité consultatif de bioéthique de Belgique, Bernard Gilson Edition, 2008, 179 pages, consulté le 2 octobre 2017

5 : Agence Mondiale Anti-dopage, **Code mondial antidopage**, 2015, <http://www.wada-ama.org/lecode>, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

6 : Pretagut S, Venisse J.L, Potiro, M, **Dopage et conduites dopantes**, <https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiU7ZatyYnXAhVEuBoKHZwLANsQFggoMAA&url=http%3A%2F%2Fservices.poissonbouge.net%2Fclients%2Ffd83d351-ae4e-0616-115a01e928a6681e%2Fdocs%2F02d8fc84-91a6-714e-b43f511c9a574cad.pdf&usg=AOvVaw2O0UHtLijSEQXGUYfaUiNw>, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

7 : Ministère de la jeunesse et des sports, Comité National Olympique et Sportifs français, **Le sport pour la santé**, Malette de prévention sportive, créée en 1998, actualisée en 2015, <http://www.ecoutedopage.fr/pages/la-prevention-1/les-outils.html>, actualisée en 2015, consultée le 4 juillet 2017 [en ligne]

8 : Carole Di Giorgio, Cours de 6^{ème} année de pharmacie officinale, Université de Pharmacie d' Aix-Marseille, 2017-2018

9 : AMA, **Rapport d'activité 2017**, consulté le 26 juillet 2018

10 : **Code du Sport**,

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=C65CF43D9A6C6F1F7E96F9FA08B7D58F.tplgfr33s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006167046&cidTexte=LEGITEXT000006071318&dateTexte=20080625, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

11 : Agence Française de Lutte contre le Dopage, **Profil biologique du sportif**, 2015, <https://acteurs-scientifiques.afld.fr/profil-biologique-du-sportif/>, consulté le 26 juillet 2018 [en ligne]

12 : Agence Mondiale Anti-dopage, **Liste des interdictions 2018**, consulté le 3 février 2018

13 : Écoute Dopage, **S4. Modulateurs hormonaux et métaboliques**, <http://www.ecoutedopage.fr/pages/les-produits/les-substances-dopantes/s4-modulateurs-hormonaux-et-metaboliques.html>, consulté le 31 juillet 2017 [en ligne]

14 : **S4. Modulateurs hormonaux et métaboliques** :

<http://www.antidoping.ch/fr/prevention/programme-apprentissage-mobile/apprentissage-mobile-substances-et-methodes/s4-modulateurs>, consulté le 31 juillet 2017 [en ligne]

15 : AFLD, **Rapport d'activité 2017**, consulté le 26 juillet 2018

16 : Maija Dambrova, Marina Makrecka-Kuka, Reinis Vilskersts, Elina Makarova, Janis Kuka, Edgars Liepinsh, **Pharmacological effects of meldonium : Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity**, Pharmacological research, p771-780, 2016, consulté le 4 janvier 2017

17 : Maija Dambrova, Edgars Liepinsh, Ivars Kalvinsh, **Mildronate : Cardioprotective action throug carnitine-lowering effect**, Trends in Cardiovascular medecin, vol 12, n6, p275-279, 2002, consulté le 4 janvier 2017

18 : Jean-Louis Montastruc, **Bulletin d'information de l'Agence Médicale de Prévention du Dopage**, Antenne médicale de Midi-Pyrénées, 2016, consulté le 4 juillet 2017

19 : Xavier Bigard, **Eclaircissements sur le meldonium**, conseiller scientifique à l'AFLD, Institut de Recherche du Bien-être de la Médecine et du Sport santé (IRBMS), consulté le 27 juillet 2017, <https://www.irbms.com/download/documents/MELDONIUM.pdf> [en ligne]

20 : A.A Azaryan, A.Z Telerdashev, E.V Dmitrieva, **Determination of Meldonium in human urine by HPLC with Tandem Mass Spectrometric Detection**, Journal of analytical chemistry, Vol 72, n°10, pp1057, 2017, consulté le 13 février 2018

21 : AFP, **Le meldonium a fait d'autres "victimes" en Russie**, rtbf.be, https://www.rtf.be/sport/autres/detail_d-autres-sportifs-russes-controles-positifs-au-meldonium?id=9234939, 2016, consulté le 12 septembre 2018 [en ligne]

22 : Nicola Longo, Marta Frigeni, Marzia Pasquali, **Carnitine transport and faty acid oxydation**, Biochimica et Biophysica Acta 1863, 2016, consulté le 16 mars 2017

23 : Patrick Baecquart, IRBMS, **Le meldonium, anti-ischémique souvent détourné**, Institut de Recherche du Bien-être de la Médecine et du Sport santé (IRBMS), consulté le 27 juillet 2017, <https://www.irbms.com/meldonium-ou-mildronate-en-sport/> [en ligne]

24 : Giuseppe Lippi, Camilla Mattiuzzi, **Misuse of the metabolic modulator meldonium in sports**, Journal of sport and Health science, p1-3, 2016, consulté le 10 janvier 2017

25 : Edgars Liepinsh, Maija Dambrova, **The unusual pharmacokinetics of meldonium : Implications for doping**, pharmacological research, vol 111, p100, 2016, consulté le 8 janvier 2017

26 : L. Tretzel, C. Görgens, H. Geyer, A. Thomas, J. Dib, S. Guddat, V. Pop, W. Schänzer, M. Thevis, **Analyses of meldonium (mildronate) from blood, drier blood spots (DBS) and urine suggest drug incorporation into erythrocytes**, Int journal sports med 2016, p501-503, consulté le 6 février 2018

27 : C. Görgens, S. Guddat, C. Bosse, H. Geyer, V. Pop, W. Schänzer, M. Thevis, **The atypical excretion profile of meldonium : Comparison of urinary detection windows after single and multiple-dose application in healthy volunteers**, Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, n°138, p175-179, 2017, consulté le 6 février 2018

28 : Michel Rieu, **Le dopage actuel : état des lieux**, p19-24, www.franceolympique.com/files/File/actions/sante/colloques/13eme/Table_ronde_le_dopage_actuel.pdf, 2017, consulté le 4 juillet 2017

14 : **S.4 Modulateurs hormonaux et métaboliques**,

www.antidoping.ch.fr/prevention/programme-apprentissage-mobile/apprentissage-mobile-substances-et-methodes/s4-modulateurs, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

29 : Patrick Bacquaert, **Aicar, la pilule de l'exercice physique**, IRBMS, consulté le 4 juillet 2017

30 : Recherches pour se procurer AICAR, <https://super-steroide.com/produit/biopeptide-aicar-lifetech-labs/> [en ligne]

31 : Hubert C Chen, Gautam Bandyopadhyay, Mini P Sajan, Yoshinori Kanoh, Mary Standaert, Robert V Farese JR, **Activation of the ERK Pathway and atypical Protein Kinase C isoforms in exercise and AICAR-stimulated Glucose transport**, The journal of biological chemistry, Vol 277, N°26, 2002, consulté le 9 septembre 2017

32 : Johanna Ceschin, Christelle Saint-Marc, Jean Laporte, Adrien Labriet, Chloé Philippe, Michel Moenner, Bertrand Daignan-Fornier, Benoît Pinson, **Identification of yeast and human AICAR transporters**, The journal of biological, Vol 289, n°24, 2014, consulté le 9 septembre 2017

33 : Andreas Thomas, Simon Beuck, Jens Christian Eickhoff, Sven Guddat, Olivier Kreg, Matthias Kamber, Wilhelm Schänzer, Mario Thevis, **Quantification of urinary AICAR concentrations as a matter of doping controls**, Anal Bioanal Chem, 2010, p2900-2908, consulté le 11 octobre 2017

34 : Romain Bonte, **L'AICAR, la nouvelle potion magique**, France tv info, décembre 2017, <https://sport.francetvinfo.fr/l-aicar-la-nouvelle-potion-magique-164145>, consulté le 12 septembre 2018 [en ligne]

35 : Namandjé N. Bumpus, Eric F. Johnson, **AICAR stimulated hepatic expression of CYP4a10, CYP4a14, CYP4a31, and other PPAR - Responsive mouse genes is AICAR 5'-Monophosphate-Dependant and AMP-Activated Protein Kinase - Independant**, The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2016, consulté le 16 juillet 2017

36 : Chloé Philippe, Benoit Pinson, Jim Dompierre, Véronique Pantesco, Benoit Viollet, Bertrand Daignan-Fornier, Michel Moenner, **AICAR antiproliferative properties involve the AMPK-Independent activation of the tumor suppressors LATS 1 and 2**, Neoplasia, Vol 20, n°6, Juin 2018, consulté le 12 juin 2018

37 : Recherches pour se procurer AICAR, <https://2getmass.ws/produit/peptide-aicar-lifetech-labs/>

38 : Ministère des sports, **Les modulateurs hormonaux et métaboliques**, www.ecoutedopage.fr/pages/les-produits/les-substances-dopantes/s4-modulateurs-hormonaux-et-metaboliques.html, 2016, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

39 : **S.4 Modulateurs hormonaux et métaboliques**, www.antidoping.ch.fr/prevention/programme-apprentissage-mobile/apprentissage-mobile-substances-et-methodes/s4-modulateurs, consulté le 4 juillet 2017 [en ligne]

40 : Patrick Bacquaert, **Le GW501516, un produit dopant hautement toxique**, IRBMS, consulté le 8 juillet 2017

41 : Benjamin Kohn, **Anti-doping agency warns cheats on the health risks of Endurobol**, The conversation, Mars 2013, consulté le 8 juillet 2017

42 : Mario Thevis, Hans Geyer, Andreas Thomas, Wilhem Schänzer, **Trafficking of drug candidates relevant for sports drug testing : detection of non-approved therapeutics categorized as anabolic and gene doping agents in products distributed via the Internet**, Drug testing analysis, Mai 2011, p331-336, consulté le 20 septembre 2017